UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

— ANNEE 1973 — N° ..... —

CALCIUM et REANIMATION

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le ..... Décembre 1973

PAR

HAMANIA Lila

Née à BATNA (Aurès)

Membres du Jury :

PRESIDENT : Mr. M. DRIF, Professeur de Médecine Expérimentale.

JUGES : Mr. M. TOUMI, Professeur de Cardiologie et des Maladies vasculaires.

Mr. A. AIT-KHALED, Professeur des Maladies infectieuses.

Mr. A. GHERIB, Professeur de Chimie organique et pharmaceutique.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548217_0005

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

— ANNEE 1973 — N° ..... —

CALCIUM et REANIMATION

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le ..... Décembre 1973

PAR

HAMANIA Lila

Née à BATNA (Aurès)

Membres du Jury :

PRESIDENT : Mr. M. DRIF, Professeur de Médecine Expérimentale.

JUGES : Mr. M. TOUMI, Professeur de Cardiologie et des Maladies vasculaires.

Mr. A. AIT-KHALED, Professeur des Maladies infectieuses.

Mr. A. GHERIB, Professeur de Chimie organique et pharmaceutique.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons,mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

JE DEDIE CETTE THESE

A mon père

en témoignage de mon affection.

A ma mère

avec toute ma tendresse.

A mes frères et soeurs

A mon beau-frère

A mes tantes et oncles

A Rachid et à la famille BENHACINE

A tous mes amis et en particulier

au Docteur BENMATI.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur DRIF

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous avons trouvé en lui un Maître particulièrement bienveillant, qui nous a fait bénéficier de ses conseils et de son enseignement.

Que ce travail soit un témoignage de notre très sincère reconnaissance et de notre profond respect.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur TOUMI

Qui nous a grandement honoré en acceptant de juger cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre respectueuse gratitude.

Monsieur le Professeur AIT KHALED

Vous nous avez toujours accueilli avec une extrême bonté.

Vous nous faites l'honneur de bien vouloir juger ce travail.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre sincère reconnaissance et notre profond respect.

Monsieur le Professeur GHERID

Nous sommes très sensible à l'honneur qu'il nous fait de siéger dans notre Jury de thèse.

Qu'il soit assuré de notre très sincère gratitude et de notre profond respect.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE

A NOS MAITRES DES HOPITAUX

en témoignage de notre reconnaissance.

INTRODUCTION

Actuellement, la médecine a évolué de telle sorte que le démembrement des maladies est dépassé; puisque pour une même affection, un seul signe, présenté par un malade, peut être rattaché à un déséquilibre donné d'un seul élément nécessaire à l'homéostasie du milieu intérieur.

C'est le cas du calcium, comme en témoigne le résumé de l'observation suivante : celle concernant cette malade âgée de 34 ans, hospitalisée en urgence dans le service de réanimation toxicologie, dans un état de détresse cardio-respiratoire.

Le geste routinier de la prise de la tension artérielle (T.A.) a montré le signe de Trousseau, dès que le brassard est gonflé.

L'arrêt cardiaque immédiat a été jugulé par le massage cardiaque externe, associé à l'injection intraveineuse de gluconate de calcium.

La malade, admise en état d'hypocalcémie aiguë, comme l'a révélé le dosage biologique de la calcémie : 50 mg par litre, a dû sa résuscitation grâce à l'injection de calcium.

Le rôle important et fondamental de cet électrolyte dans l'homéostasie, nous a incité à entreprendre ce travail dans le but d'une mise au point, d'autant plus nécessaire que le service de réanimation, grâce à l'acquisition de reins artificiels, traite des insuffisances chroniques, et l'on connait les perturbations quasi constantes, et non encore totalement élucidées, du calcium, chez les malades en hémodialyses itératives.

Notre étude comporte trois grandes parties :

1°) ETUDE DU METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE.

2°) LES PERTURBATIONS DE LA CALCEMIE :

L'HYPOCALCEMIE.

3°) LES TROUBLES DU CALCIUM CHEZ LES MALADES

EN HEMODIALYSE CHRONIQUE.

C H A P I T R E I

- METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE
- METHODES DE DOSAGE ET EXPLORATIONS BIOLOGIQUES DU METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE.

METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

Le calcium constituant important de l'organisme, représente les 2 % du poids du corps, soit 1.400 g pour un adulte de 70 kg.

C'est un constituant essentiel de l'os, mais aussi des membranes cellulaires. Il intervient dans la perméabilité des membranes, dans la contractibilité des nerfs,dans de nombreuses réactions enzymatiques, particulièrement dans la coagulation.

Le taux de calcium plasmatique est remarquablement stable, et ses variations pathologiques entrainent des troubles qui lui sont directement liés, en particulier les modifications de l'excitabilité neuromusculaire.

Pour un chiffre de 100 mg par litre de sang, chez l'adulte normal, la variation ne dépasse pas 5 mg en plus ou en moins. Des mécanismes régulateurs efficaces limitent les fluctuations de la calcémie.

L'homéostasie du calcium est sous la dépendance de deux hormones antagonistes :

- la parathormone, qui est hypercalcémiante;
- la thyrocalcitonine, qui est hypocalcémiante.

Son métabolisme, étroitement lié à celui du phosphore est d'une importance primordiale en physiologie.

A - METHODES D'ETUDE

Ce métabolisme est mieux connu depuis l'utilisation du calcium radio-actif et du strontium (139, 216).

I - Les isotopes du calcium radio-actif

1°) Le calcium 47

Emet des rayonnements gamma, pouvant être mesurés sur un échantillon brut, dans un simple tube à essai, mais la durée des explorations est limitée par la demi-vie du produit qui est très courte : 4 - 7 jours.

Le produit est injecté par voie intra-veineuse, à la dose de 10 à 30 micro Curies (139).

2°) Le calcium 45

A une demi-vie assez longue de 165 jours. Il émet seulement des rayonnements béta, qui ne traversent pas les parois du verre. Les mesures de la radio-activité sont délicates. Elles nécessitent :

- une préparation particulière des échantillons,

- des compteurs spéciaux (compteur Geiger à flux gazeux, compteur à scintillateur liquide).

Les doses utilisées sont de 5 à 10 micro-Curies(139).

II - Le strontium

Le strontium stable 89 SR et son isotope radio-actif 85 SR, qui a une demi vie de 65 jours, peuvent être

utilisés comme traceurs du calcium. Le métabolisme osseux du strontium paraît très proche de celui du calcium (139, 216).

B - MESURES

La radio-activité plasmatique est mesurée par une série de prélèvements d'autant plus rapprochés qu'ils sont plus précoces : le premier est fait à la cinquième ou dixième minute. Il est suivi d'une dizaine de prélèvements pendant la première journée, puis d'un prélèvement quotidien (139).

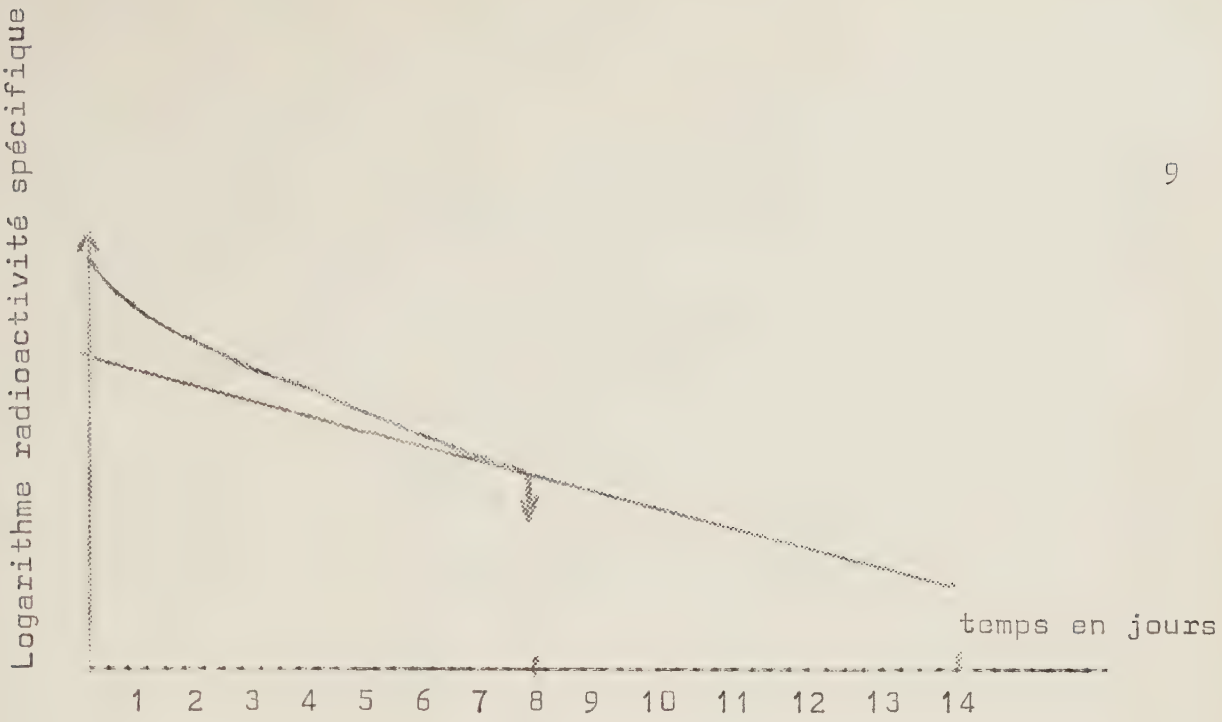
La durée de l'épreuve est variable : une, deux ou trois semaines (139, 216).

Les dosages du calcium fécal et urinaire et la radioactivité fécale sont effectués quotidiennement.

Pendant la durée de l'épreuve, la quantité de calcium alimentaire doit être constante. En effet, l'excrétion qu'elle soit urinaire ou fécale, n'est pas régulière.

On détermine pour chaque malade la variation de radio-activité présente par unité de masse de calcium en fonction du temps. Le calcium du régime alimentaire n'est pas radio-actif.

Ce procédé a l'avantage de permettre de faire ingérer les aliments habituels dont il suffit de connaitre la teneur en calcium.

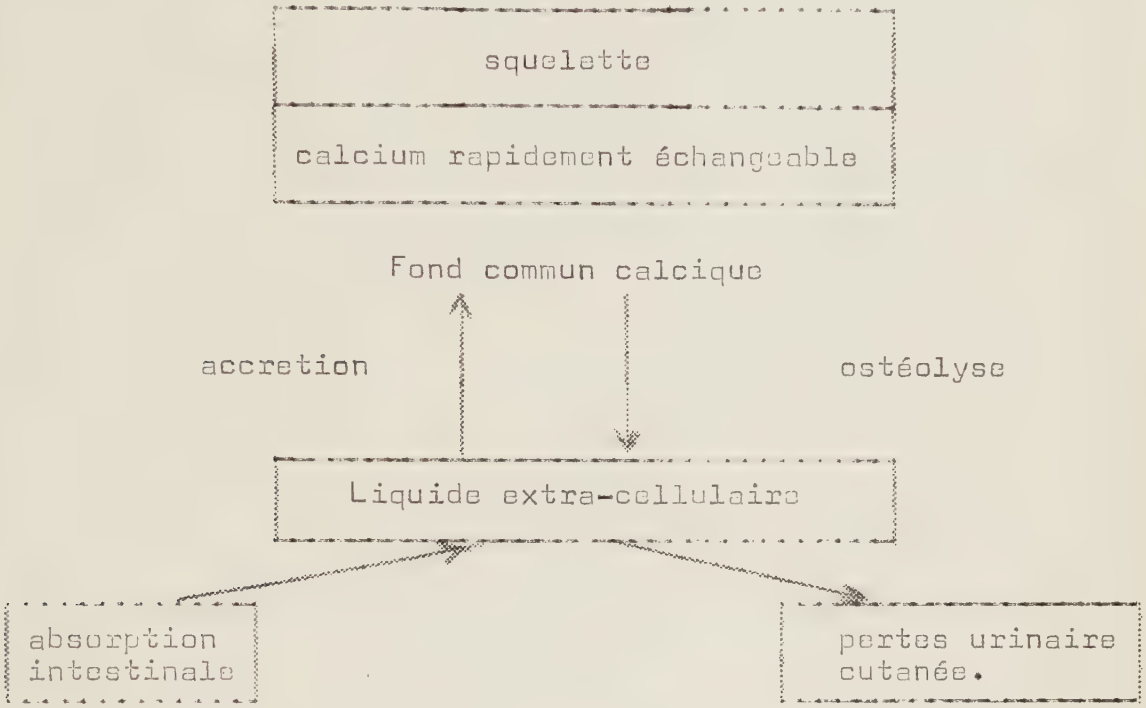


Exploration par le calcium 45.
Exemple de courbe de la radioactivité spécifique chez un sujet normal.

La courbe obtenue est curviligne en coordonnées, semi logarithmiques (139, 153, 155, 156). Elle montre une décroissance régulière de la radioactivité plasmatique ou urinaire.

L'analyse de la courbe de décroissance de la radioactivité plasmatique, après injection d'isotope, conduit à décrire à un système à trois compartiments extravasculaires, entre lesquels s'établit progressivement un équilibre par l'intermédiaire du plasma (MILHAUD et AUBERT).

L'état d'équilibre physiologique du calcium est ainsi schématisé



Le fond commun calcique, ou calcium échangeable est l'ensemble du calcium plasmatique et de ses trois compartiments auxquels il n'est pas possible de donner une définition anatomique précise.

C - LES VOIES METABOLIQUES DU CALCIUM

La calcémie peut demeurer normale, alors que l'intensité des voies métaboliques varie considérablement. L'ajustement de ces variations se traduit par une calcémie normale.

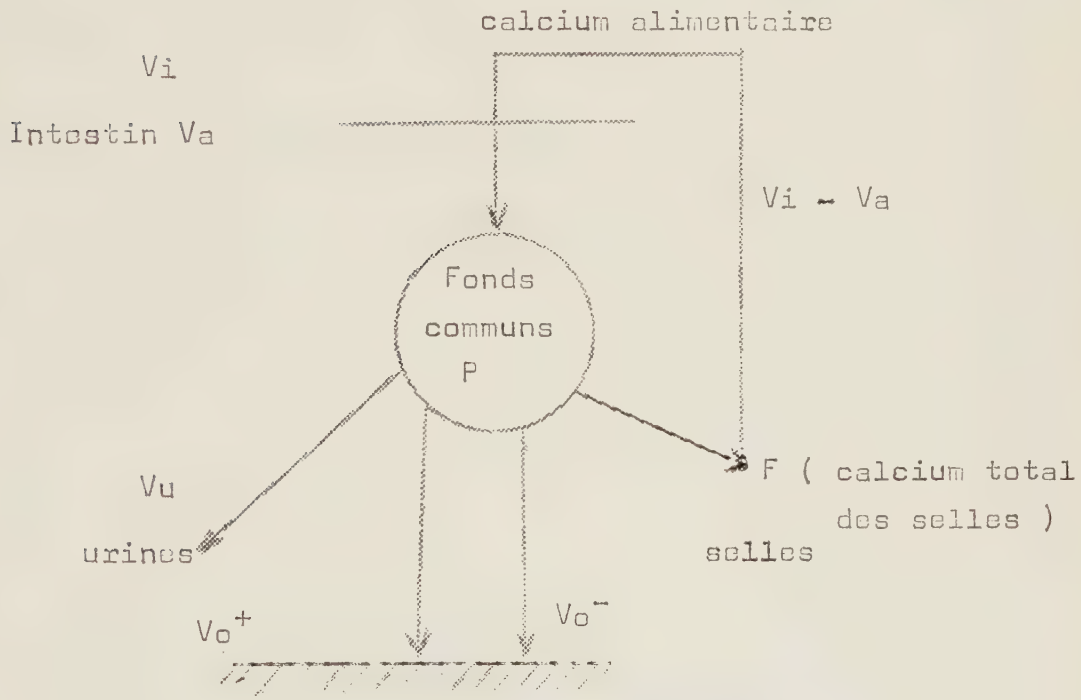
La physiologie distingue quatre milieux :

- le sang,

- le milieu extra-cellulaire,
- le milieu cellulaire,
- le cristal osseux et son environnement.

Les mouvements sont des phénomènes :

- d'absorption digestive,
- d'excrétion : digestive, rénale, sudorale,
- de formation osseuse : accretion,
- de résorption du cristal osseux.



Voies métaboliques du calcium (MILHAUD et AUBERT).

V : quantité de calcium par unité de temps ou vitesse

Les symboles désignet :

P : fonds commun calcique

Vo+ : anabolisme osseux

Vo- : catabolisme osseux

Vi : ingestion

Va : absorption au cours de la digestion.

Vf : excrétion févale du calcium endogène

Vu : excrétion urinaire.

Nous envisageons successivement, le rôle du tube digestif, du rein et de l'os, dans le métabolisme du calcium.

I - ROLE DU TUBE DIGESTIF DANS LE METABOLISME DU CALCIUM

Le rôle du tube digestif est de prélever par absorption, une fraction du calcium alimentaire, le reste étant éliminé dans les matières fécales. Mais cette conception est trop simple. Les études isotopiques ont montré que la fraction excrétée n'est pas négligeable et qu'elle est soumise à des variations physiologiques et pathologiques.

1°) Absorption du calcium :

Le tube digestif est capable d'absorber une fraction très variable de calcium alimentaire expliquant les taux très disparsés donnés par les divers auteurs. Chez l'homme normal, pour une digestion de 900 mg de calcium, MILHAUD, AUBERT et BOURICHON (155) donnent un taux d'absorption variant de 27 à 57 %, alors que pour DEGRAZIA et RICH (35) ce taux d'absorption varie de 15 à 59 %.

L'intestin grêle est le siège de l'absorption du calcium, mais le rôle du duodénum est prépondérant (88). Le rôle des autres segments de l'intestin grêle n'est pas négligeable (160).

Une résection importante du grêle laissant en place le duodénum, perturbe l'absorption calcique (221).

L'absorption du calcium se fait surtout dans le segment duodéno-jéjunal, mais continue plus faiblement dans l'iléon (WENSEL, RICH, VOLWILLER, 219).

L'absorption nécessite un rapport optimum entre le phosphore et le calcium. Ce rapport, calcium/ phosphore, doit être compris entre 0,5 et 2 (1).

L'absorption du calcium par l'intestin concerne non seulement le calcium apporté par les aliments mais aussi le calcium d'origine endogène, présent dans la lumière de l'intestin.

De nombreux facteurs modifient l'absorption du calcium : pH, phosphates, phytates et oxalates, acides gras en quantité importante, vitamine D, parathormone et autres facteurs, électrolytes.

1/ Le pH :

Le pH acide du milieu intestinal accroît l'absorption calcique. Cette action se manifeste sur la fraction ionisée. En milieu acide, le calcium ionisé est sous forme de phosphate de calcium soluble et facilement réabsorbé (26, 150).

Alors qu'en milieu alcalin, il se forme du phosphate tricalcique et du carbonate de chaux, insolubles.

2/ Les phosphates, les phytates et les axalates

Apportés en trop grande quantité par l'alimentation, réduisent l'absorption calcique. Ils forment avec le calcium des sels insolubles et non réabsorbables (1,26,150).

3/ Les acides gras

La présence d'une grande quantité d'acides gras dans l'intestin a longtemps été considérée comme gênant

l'absorption calcique à cause de la formation de savons calciques insolubles. Mais NORDIN (170) dans 17 cas de stéatorrhée a établi qu'il y avait peu de rapport entre la quantité de graisse présente dans les selles et le calcium fécal. MILHAUD, VESIN, BOURICHON (160) confirment les travaux de NORDIN (170) et montrent qu'une absorption calcique pouvait exister au cours d'une stéatorrhée.

Cependant une quantité anormalement élevée de graisses peut perturber l'absorption calcique (214).

4/ Les sels biliaires

Leur rôle a été étudié par HOFFMANN (78). Un trouble de leur absorption au niveau de l'iléon distal peut entrainer une diminution de l'absorption du calcium, en raison de la fixation du calcium par les micelles des sels biliaires.

5/ La vitamine D

La vitamine D ou plutôt son métabolite qui est le produit actif, joue un rôle très important. Elle est nécessaire à l'absorption physiologique du calcium par l'intestin et accroît considérablement cette absorption (155,197).

6/ La parathormone

Son rôle a été mis en évidence par MILHAUD et BOURICHON (156) HODGKINSON (77) DE GRAZIA et RICH (35).

Elle entraîne un accroissement important de l'absorption du calcium par l'intestin grêle.

7/ Les hormones thyroïdiennes iodées

D'après les observations de KLEEMAN, TUTTLES et BASSET (93), puis COOK, NASSIN et COLLINS (28) un excès d'hormones thyroïdiennes entraine une élévation importante du calcium fécal, avec diminution de l'absorption intestinale.

8/ La cortisone

Les études faites par MILHAUD, AUBERT et DOURICHON (155) et par BENTZEL, CARBONE et ROSENBERG (17) montrent que cette action est variable, dépendant à la fois des doses utilisées, de la durée d'administration et de la quantité de calcium alimentaire.

Le principal phénomène observé a été une diminution modeste et inconstante de l'absorption du calcium.

9/ Oestrogènes, androgènes, stéroïdes anabolisants :

Depuis ALBRIGHT, il est admis que ces hormones peuvent positiver le bilan calcique.

Mais les études réalisées par DELALAYE et TABAN(36) avec le calcium radio-actif, chez des sujets présentant des syndromes ostéoporotiques, montrent que l'action des stéroïdes anabolisants n'est pas constante, sur l'accroissement de l'absorption du calcium.

10/ Les électrolytes

Parallèlement à ces facteurs, deux cations, le sodium et le magnésium peuvent modifier l'absorption intestinale du calcium.

a) le sodium

Il existe un rapport entre l'ingestion de sodium et la calciurie. D'après KESSLER et EPSTEIN (87), la privation de sodium parait limiter le transport intestinal de calcium.

b) le magnésium

KESSNER et EPSTEIN (87) démontrent l'existence d'une compétition entre le calcium et le magnésium au niveau de l'intestin grêle. La carence en magnésium, entraine une absorption accrue de calcium.

2°) Excrétion digestive du calcium endogène :

Dans la lumière du tube digestif, il existe du calcium alimentaire et du calcium endogène provenant des sécrétions digestives.

La grande majorité du calcium secrété vient de :

- la salive,
- du suc gastrique,
- de la bile,
- du suc pancréatique;

(WENSEL, RICH, et VOL WILLER, 219).

Cette quantité de calcium secrété dans les sucs digestifs peut être calculée à l'aide de la relation (MILHAUD et AUBERT, 152) :

$$Vd : \frac{Vf}{1 - \alpha}$$

Vf : calcium endogène fécal

α : coefficient d'absorption (calcium absorbé/calcium ingéré).

Vd est de 219,5 ± 27,8 mg/24 h pour MILHAUD et AUBERT (152).

Une partie de ce calcium endogène est retrouvée dans les fecès. Cette quantité Vf est appréciée différemment selon les auteurs. Elle est de 126,1 ± 7,2 mg par 24 heures pour MILHAUD et AUBERT (152) et de 130 ± 47 mg par 24 heures pour MEANEY et SKILLMAN (71).

En plus, ces valeurs varient considérablement d'un sujet à l'autre.

Le calcium endogène fécal, provenant des sécrétions digestives non entièrement réabsorbées, et le calcium alimentaire non absorbé par la muqueuse intestinale, constituent le calcium fécal. Sa valeur est comprise entre 400 et 600 mg par 24 heures (150).

Le taux de calcium endogène fécal peut être très élevé, dans l'entéropathie avec déperdition de calcium, syndrome décrit par MILHAUD et VESIN en 1961 (158).

II - RÔLE DU REIN DANS LE METABOLISME DU CALCIUM

Seule la fraction diffusible du calcium plasmatique, 45 à 71 % du calcium total du plasma, filtre à travers le glomérule, aboutissant ainsi à la filtration quotidienne de 8 à 10 grammes de calcium (1). Or, la calciurie chez l'adulte normal, est de 125 à 200 mg par 24 heures, c'est dire l'importance de la réabsorption tubulaire, que la majorité des auteurs situent au niveau du tube distal (32).

La filtration du calcium à partir du plasma nécessite l'intégrité anatomique du glomérule, et une irrigation sanguine normale. En effet, la calciurie est toujours diminuée quand la filtration glomérulaire est réduite (LICHWITZ et PARLIER, 116).

Indépendamment du taux de la filtration glomérulaire, la quantité de calcium filtrée, dépend aussi de la calcémie (214). Il semble qu'il n'y a pas de secrétion tubulaire du calcium.

La calciurie varie avec de nombreux facteurs :

- le régime alimentaire,
- les électrolytes,
- la vitamine D,
- les facteurs hormonaux,
- les affections osseuses.

1°) Le régime alimentaire

Un régime alimentaire sans calcium n'abaisse pas la calciurie au-delà de la moitié de sa valeur de base (MAC FEYDEN et coll., 133). Cette baisse de la calciurie, entrainée chez le sujet normal par la réduction de l'ingestion de calcium, est également retrouvée chez les sujets hypercalciuriques (MILHAUD et AUBERT, 153).

2°) Les électrolytes

a) Le sodium

Un régime riche en sodium augmente nettement la calciurie alors qu'un régime pauvre en sodium la diminue considérablement (KLEEMAN et coll.,91).

La calciurie s'abaisse au-dessous de 100 mg par 24 heures, quand l'apport en sodium est de 20 à 40 mEq/litre (EDWARDS et HODGKINSON, 41, LUTWAK, 132).

Il semble exister au niveau du tube rénal (WALSER 217) un mécanisme de transport commun pour le calcium, le sodium et le magnésium.

Ce mécanisme ne concerne qu'une fraction de leur réabsorption totale par le tube rénal (KUPFER et KOSOVSKI, 105). Cette hypothèse n'est pas confirmée.

b) Le magnésium

Lors de carence en magnésium, due à une résection étendue du grêle, l'ingestion ou l'injection de magnésium, entraine une augmentation de la calcémie, mais surtout de la calciurie (FLETCHER et coll., 52).

3°) La vitamine D

Son action favorable sur l'absorption intestinale du calcium accroît fortement la calciurie (214).

Le métabolite actif de la vitamine D, le 25 hydroxycholécalciférol a une action favorable sur l'absorption intestinale du calcium. Cette augmentation de l'absorption intestinale, s'accompagne d'une élévation de calciurie.

4°) Les facteurs hormonaux

a) La parathormone

Elle entraine une hypercalciurie par augmentation de la charge tubulaire calcique, qui est plus importante que la réabsorption tubulaire du calcium, qu'elle favorise également (90).

b) La thyrocalcitonine

Elle augmente la calciurie, en diminuant la réabsorption tubulaire du calcium (150).

c) L'hormone de croissance

Elle entraine une augmentation de la calciurie par augmentation de la filtration glomérulaire (BECK et coll., 14).

d) La cortisone

La calciurie est souvent accrue, lors d'administration de fortes doses de dérivés cortisoniques ou d'affections comportant une hypersecrétion de corticoïdes (17).

e) Les Hormones thyroïdiennes iodées

On a constaté qu'au cours de l'hyperthyroïdie, la calciurie est augmentée (KLEEMAN, BERNSTEIN, BASSET, 93).

f) Les oestrogènes, les androgènes, les stéroïdes anabolisants

Souvent diminuent la calciurie de façon variable, en favorisant l'accrétion calcique (214).

5°) Les affections osseuses

La calciurie est très diminuée dans certaines affections osseuses, comme le rachitisme ou l'ostéomalacie (115).

Dans l'ostéomalacie, il existe une réduction extrême de la calciurie, après charge calcique par voie intraveineuse, due à l'avidité de l'os pour le calcium (214).

6°) La diurèse

La diurèse hydrique n'a pas d'influence sur la calciurie (90).

III - ROLE DE L'OS DANS LE METABOLISME CALCIQUE

La fraction la plus importante du calcium du corps humain (98 % environ) se trouve dans le squelette, sous forme d'un complexe insoluble de phosphates et de carbonates. Il n'est donc pas nécessaire de séparer l'étude du calcium de celle du phosphore, la proportion de ces deux corps étant fixe :

$$Ca / P = 2$$

Les études isotopiques ont montré que les sels phospho-calciques sont constamment renouvelés au niveau de l'os. Les échanges osseux sont donc le produit d'un équilibre dynamique, d'un turn over (150, 117).

Perpétuellement 40 % du calcium absorbé viennent s'échanger contre une quantité équivalente de calcium osseux, lequel rejoint le pool calcique.

La substance fondamentale de l'os, constituée principalement de mucopolysaccharides, a la propriété de fixer tout d'abord le calcium, puis d'élaborer, dans un deuxième temps, du phosphate tricalcique, ou plus exactement, un complexe phosphocalcique. Il s'agit d'une cristallisation qui est sous la dépendance:

1°) De la concentration locale des ions phosphates et calciques

- un excès provoque la précipitation du complexe phosphocalcique,

- un appauvrissement, une redissolution du phosphate de calcium.

2°) du pH du milieu

Un pH légèrement plus alcalin que celui des liquides interstitiels, favorise la précipitation des sels de calcium insolubles au niveau de l'os.

3°) De la secrétion d'une phosphatase

La secrétion d'une phsophatase par les ostéoblastes transforme les esters inorganiques phosphoriques en phosphates inorganiques ionisés, en milieu alcalin.

Cette phosphatase a une concentration plasmatique constante. Elle est excrétée par la bile.

4°) L'activité des parathyroïdes

La parathormone agit en augmentant l'ostéolyse au niveau des zones complètement ossifiées.

5°) La thyrocalcitonine

A la propritété d'arrêter le catabolisme osseux dans les minutes qui suivent son administration (150).

6°) La vitamine D

Agit en augmentant essenticllement l'intensité de l'anabolisme osseux.

7°) La thyroxine

Elle augmente à la fois l'intensité de l'anabolisme et du catabolisme osseux (150).

Chez l'adulte normal, l'intensité de l'anabolisme est égale à celle du catabolisme, alors que chez l'enfant, le bilan calcique est positif, l'anabolisme osseux est supérieur au catabolisme.

TABLEAU RECAPITULATIF

Action des vitamines et des hormones sur le métabolisme calcique.

	Absorption intestinale du calcium	Excrétion rénale du calcium	Ostéogénèse	Ostéolyse
Vitamine D	↗ +++	↗		↗
Parathyroïde	↗	↘	↗	↗ +++
Cortisol	↘		↘	
Stéroïdes génitaux			↗	
S T H	↗	↗		↗

METHODES DE DOSAGE ET EXPLORATIONS BIOLOGIQUES DU METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE.

METHODES DE DOSAGE

Nous étudierons successivement les dosages :

- du calcium,
- du phosphore,
- de l'acide citrique,
- des phosphatases,
- des hormones : parathormone, thyrocalcitonine,
- de la vitamine D.

I - DOSAGE DU CALCIUM

Nous étudierons successivement :

- le calcium sanguin,
- le calcium urinaire,
- le calcium fécal.

A - Le calcium sanguin

a) Fractions du calcium sérique

Dans le sang, le calcium est sous deux formes (1, 139) :

* Une forme ionisée dialysable, fraction physiologiquement la plus importante et biologiquement la plus active, environ 55% du calcium total. Ce pourcentage dépend du pH. Il augmente lorsque le pH diminue.

* Une forme non ionisée, comprenant deux fractions :

- une fraction non dialysable (ou non diffusible), liée aux protéines, sous forme de protéinate de calcium.

Cette liaison est assez labile. Elle se fait essentiellement avec l'albumine et plus accessoirement avec les

béta-globulines (139). Elle représente environ 40% du calcium total (139).

- Une fraction dialysable, formant des complexes, surtout avec les citrates, et accessoirement avec les bicarbonates et les phosphates. Ce calcium chélaté ou complexé constitue 5% du calcium total.

EN RESUME :

- Calcium total
  - Calcium ionisé dialysable 55 %
  - Calcium non ionisé
    - non dialysable 40 %
    - dialysable 5%.

La mesure de chacune de ces fractions reste du domaine de la recherche.

Les techniques employées sont délicates. Leur intérêt clinique est limité. Le rôle biologique du calcium ionisé rend intéressante son évaluation, qui peut être faite par déduction à partir du taux du calcium total et des protéines sériques, à l'aide du nomogramme de Mac LEAN et HASTINGS.

Elle n'est valable que si la proportion des différentes protéines est proche de la normale (139).

b) Méthodes de dosage

C'est la calcémie totale qui est dosée. Elle est mesurée sur le plasma ou le sérum; en effet, il n'y a pratiquement pas de calcium dans les hématies.

Le dosage de la calcémie fait appel à trois méthodes (25) :

- la photométrie de flamme,
- la manganimétrie,
- la complexométrie.

1°) La photométrie de flamme

Nécessite un matériel couteux. Elle a moins d'avantages pour le calcium que pour le sodium. Elle n'est plus utilisée.

2°) La manganimétrie

Consiste à déféquer le sérum à l'aide d'acide trichloracétique, puis à rajouter au surnageant de l'oxalate d'ammonium et un indicateur de pH. Le milieu est alcalinisé à l'aide d'ammoniaque. Le précipité obtenu est lavé plusieurs fois, acidifié, et chauffé jusqu'à dissolution.

Le liquide obtenu est ensuite titré par le permangante de potassium (25).

Précise mais longue, exigeant une quantité assez importante de sang, 8 à 10 ml, cette méthode n'est plus utilisée.

3°) La complexométrie

C'est la technique la plus employée (25, 139). Elle est basée sur la propriété de l'ion Ca^{++} de former un chelate avec certains composés, en particulier le sel disodique de l'acide éthylène diamine tétra-acétique (EDTA) ou complexon III. En milieu alcalin ce chelate est stable. La réaction se fait en présence d'un indicateur coloré. On utilise

soit la calcéine, soit l'indicateur de PATTON et REEDER, dont la coloration dépend de l'absence ou de la présence d'ions calcium (139).L'adjonction de complexon III chélate le calcium sérique et fait virer le colorant.

RESULTATS :

Les valeurs normales sont comprises entre 95 et 105 mg par litre, soit environ 5 mEq par litre, pour l'adulte normal.

Chez l'enfant, la calcémie est de 80 à 90 mg par litre, la première semaine, elle est instable jusqu'à l'âge de deux ans (25).

B - Le calcium urinaire

En clinique, on dose la calciurie des 24 heures.

a) Méthodes de dosage

1°) Méthode qualitative

La calciurie peut être appréciée à l'aide du réactif de SULKOWITCH (acide oxalique, oxalate d'ammonium, acide acétique glacial).

En milieu tamponné à pH 5, ce réactif précipite le calcium sous forme d'oxalate. L'importance du précipité et la rapidité de sa formation, sur des urines fraiches, permettent d'apprécier la calciurie. Cette réaction est sensible pour des calciuries supérieures à 30 ou 40 mg par litre (25).

2°) Méthodes quantitatives

Comme pour le calcium sérique, manganimétrie ou complexométrie, peuvent être utilisées, après purifi-

cation de l'urine. En effet, il est nécessaire de redissoudre en milieu acide, un éventuel précipité de phosphate de calcium qui gêne la réaction et rend le virage difficile à apprécier (25,139).

RESULTATS :

Normalement, la calciurie est comprise entre 80 et 250 mg par 24 heures, en moyenne 150 mg par 24 heures. Elle est peu modifiée par le régime alimentaire.

Le dosage de la calciurie doit être répété à trois reprises, car il existe toujours une certaine incertitude concernant le recueil des urines de 24 heures (139).

b) La clearance urinaire du calcium

La comparaison de la calciurie et de la calcémie, donne une indication sur la clearance urinaire du calcium. Cette clearance est obtenue en faisant le rapport entre la calciurie des 24 heures et le calcium sérique dialysable (139). Elle est de l'ordre de 2,5 litres par 24 heures.

C - Le calcium fécal

Seule, l'élimination fécale totale est mesurable. Cette élimination dépend de l'absorption du calcium.

a) Méthodes de dosage

Le dosage est basé sur les mêmes techniques que la calcémie ou la calciurie, après destruction préalable des matières organiques, puis acidification et dissolution du milieu.

RESULTATS :

Ce dosage n'est pas utilisé en clinique. Sa valeur dépend du régime alimentaire et est de 500 à 600 mg par 24 heures en moyenne.

II - DOSAGE DU PHOSPHORE

Nous étudierons successivement :

- le phosphore sanguin,
- le phosphore urinaire,
- le clearance du phosphore.

A - Le phosphore sanguin

Le phosphore sanguin comporte :

a) Le phosphore plasmatique organique.

Ce phosphore se trouve sous deux formes :

- le phosphore lipidique,
- le phosphore globulaire (esters inorganiques phosphorés).

b) Le phosphore inorganique

Il représente le dixième du phosphore sanguin total. Dans le sérum, il est sous forme d'ions phosphates (139). A pH normal, ces ions se répartissent comme suit :

- 85 % d'ions bivalents PO_4H^{--}
- 15 % d'ions monovalents $PO_4H_2^{-}$

Seul, le phosphore inorganique intervient dans le métabolisme phosphocalcique (1,139).

c) Méthodes de dosage du phosphore inorganique

Ces mesures nécessitent 2 ml de sérum ou de plasma. Elles sont basées sur la formation de complexes phosphovanadomolybdiques ou phosphomolybdiques, qui sont réduits en composés bleus (oxydes molybdeux) de façon quantitative, en milieu acide (25).

Ces méthodes ne diffèrent entre elles que par le choix du réducteur (hydroquinone, sulfite, bisulfite, sulfate de fer, acide ascorbique).

La mesure de la densité optique du sérum étudié, à une longueur d'onde déterminée, permet le dosage du phosphore inorganique, en comparaison avec une gamme étalon.

Les lectures se font habituellement à 700 ou 830 milli microns, au photocolorimètre, ou au spectrophotomètre.

RESULTATS :

30 à 40 mg par litre, chez l'adulte normal. L'enfant ayant des taux d'autant plus élevés qu'il est plus jeune.

B - Le phosphore urinaire

Correspond à l'élimination du phosphore total de l'organisme.

Méthodes de dosage : on utilise les mêmes techniques que pour la phosphatémie.

La phosphaturie est mesurée sur une fraction des urines de 24 heures. Les urines sont préalablement acidifiées puis diluées avant le dosage. Un déféquat trichloracétique est

utilisé pour éliminer les protéines.

RESULTATS :

L'élimination urinaire du phosphore varie selon l'alimentation, rendant son intérêt clinique limité. La phosphaturie correspond aux 2/3 du phosphore ingéré (139).

Pour un régime comportant 1 g par 24 heures de phosphore, la phospaturie normale est de 600 mg par 24 heures.

Comme pour la calciurie, en raison du doute sur le recueil des urines de 24 heures, trois mesures successives sont nécessaires pour apprécier la phosphaturie.

C - La clearance du phosphore

L'excrétion urinaire du phosphore se faisant aux dépens de l'ensemble des phosphates sériques, permet de mesurer la clearance du phosphore. Cette clearance varie avec le régime alimentaire et dépend de l'horaire : stable le matin, elle s'élève fortement l'après midi (139).

Comme pour le calcul de toute clearance, le recueil des urines doit être précis et la diurèse aqueuse suffisante.

RESULTATS :

Les valeurs normales diffèrent d'un auteur à l'autre.

La clearance globale, calculée sur la phosphaturie des 24 heures, est de l'ordre de 12 ml par minute.

- Taux de réabsorption du phosphore

Le taux de réabsorption du phosphore (TRP), peut être mesuré en calculant simultanément la clearance de la

créatinine endogène, qui donne le débit glomérulaire, et la clearance du phosphore (139).

$$TRP = \frac{1 - \text{clearance phosphore}}{\text{clearance créatinine}}$$

Les valeurs normales varient entre 87 et 95 %.

III - DOSAGE DE L'ACIDE CITRIQUE

L'acide citrique intervient à plusieurs étapes du métabolisme phospho-calcique et en particulier dans le catabolisme osseux.

La proportion de calcium chelaté est directement liée à la citrémie. Le dosage de l'acide citrique est donc un complément de l'exploration phosphocalcique.

Technique de dosage : la mesure de la citrémie se fait au spectrophotomètre.

RESULTATS :

20 à 22 mg par litre de sang.

IV - DOSAGE DES PHOSPHATASES

L'activité phosphatasique du sérum se mesure par son action sur un phosphate, dans des conditions définies de durée, de température, de substrat et de pH (5 ou 9,8).

Technique de dosage : 2 techniques sont utilisées :

1°) Technique de KING-AMSTRONG

Cette technique dose la quantité de phénol libérée en 15 minutes aux dépens du phényl phosphate disodique.

2°) Technique de BODANSKY

Cette méthode dose la quantité de phosphore libérée en une heure, aux dépens du béta glycérophosphate de soude.

RESULTATS :

Valeurs normales 3 à 13 unités King-Amstrong
2 à 5 unités Bodansky
1 unité King-Amstrong = 2,5 unités Bodansky.

Chez l'enfant, les valeurs sont plus élevées.

V - DOSAGE DE L'HORMONE PARATHYROIDIENNE

1°) Méthodes biologiques

De nombreuses méthodes biologiques ont été décrites, mais aucune technique n'est suffisamment sensible et fidèle :

- dosage in vitro, sur culture de tissu osseux (GAILLARD, 60) mesurant l'action ostéoclastique;

- dosage de l'hormone dans les urines en appréciant l'activité parathyroïdienne par la réponse phosphaturique chez la souris.

2°) Méthode de radio-immunologie

Cette méthode, qui tend à remplacer les autres, est encore imparfaite car on ne dispose pas d'hormone humaine. Elle est longue, délicate, et reste du domaine de la recherche.

VI - DOSAGE DE LA THYROCALCITONINE

1°) Méthode biologique

Cette méthode mesure l'effet hypocalcémiant de la thyrocalcitonine chez le rat. Il en existe plusieurs variantes qui reposent toutes sur le même principe (139).

2°) Méthode radio-immunologique est au stade expérimental. Elle utilise l'hormone de porc.

VII - DOSAGE DE LA VITAMINE D

La vitamine D a des actions multiples au niveau de l'os, l'intestin et le rein. Sa principale action est de favoriser l'absorption intestinale de calcium et de ravitailler la trame osseuse en sels de calcium.

Méthode de dosage : il existe de nombreuses méthodes de dosage : biologiques, chimiques, physiques.

1°) Méthodes chimiques :

Ces méthodes, utilisant la réaction avec le furfurol ou le chlorure d'antimoine, nécessitent des préparations assez pures et des concentrations élevées en vitamine D. Elles sont difficiles à appliquer aux milieux biologiques (25).

2°) Méthodes de dosage biologique à l'aide de calcium marqué Ca 45

On utilise des rats soumis à un régime rachitigène, pauvre en calcium, riche en phosphore (25). L'alimentation rachitigène et la durée de la carence sont soigneusement fixées,

de même que le mode d'administration de la préparation contenant la vitamine D sous forme d'oxalates. L'activité vitaminique du sérum est mesurée par son effet sur l'absorption calcique (FOURNIER) sur la calcification de l'épiphyse du tibia, ou sur la fixation du calcium 45 au niveau du tibia.

La courbe standard réalisée après administration de doses croissantes, connues de vitamine D, sous forme d'oxalates, permet de doser la vitamine D sérique, par interpolation: la radio-activité du sérum, mesurée dans des conditions standard est fonction logarithmique de la dose de vitamine D (25).

Cette méthode de dosage est précise, mais extrêmement délicate. Elle ne peut être effectuée que dans un laboratoire spécialisé.

RESULTATS :

Chez le sujet normal, l'activité vitaminique D du sérum varie entre 100 et 200 unités pour 100 ml de sérum; soit 2,5 à 5 gammas de vitamine D pour 100 ml de sérum.

Dans le rachitisme commun, les valeurs oscillent entre 0 et 100 UI pour 100 ml.

L'administration de vitamine D, à dose unique, de 600.000 UI, produit une hausse considérable de l'activité vitaminique D du sérum dans les dix jours qui suivent la prescription vitaminique par voie orale.

EXPLORATIONS BIOLOGIQUES DU METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

Les épreuves dynamiques sont utilisées pour étudier :

- soit le système régulateur de la calcémie,
- soit pour faire le diagnostic entre ostéoporose et ostéomalacie.

A - EPREUVES D'HYPERCALCEMIE

I - Injection intraveineuse de calcium

1°) Technique de LITCHWITZ (116)

Elle comporte la comparaison des calciuries de 9 heures à 18 heures, avant et après l'injection de 186 mg de calcium, soit 20 ml de gluconate de calcium à 10 %.

La réponse normale est une augmentation de la calciurie de 35 à 50 mg. Elle est destinée au diagnostic des déminéralisations.

2°) Technique de H.P KLUTZ

Comporte l'étude des variations de la calcémie, entre un quart d'heure et 4 heures après l'injection de 450mg de calcium.

Elle étudie la régulation de la calcémie et constitue une méthode d'exploration de la secrétion de thyrocalcitonine.

La réponse normale est une élévation de la calcémie de 25 à 30 %, suivie du retour au chiffre initial en 2h30(139).

3°) Technique de GOLDSMITH

Comporte la mesure de la phosphaturie, toutes les heures, sur quatre recueils : l'un avant, et les autres après l'injection de 180 mg de calcium.

Normalement, la phosphaturie augmente au cours de la matinée. Lors de l'épreuve, cette augmentation est freinée.

L'élévation de la phosphaturie serait en faveur d'un hyperparathyroïdisme primitif.

II - Perfusion intra-veineuse de calcium

1°) Technique de LITCHWITZ

Etudie les calciuries des 24 heures, la veille et le jour de l'épreuve. Cette épreuve est destinée au diagnostic des déminéralisations et comporte une perfusion de 800 mg de calcium, entre 9 heures et 12 heures.

La réponse normale est une augmentation de 150 à 200 mg.

2°) Technique de KYLE

Elle explore le freinage de la parathyroïde. On bénéficie de l'effet maximum sur la clearance du phosphore, en perfusant le patient avec 600 mg de calcium entre 21 heures et 24 heures.

La clearance est mesurée de 8 heures à 11 heures, le matin et le lendemain de l'épreuve.

Normalement, la clearance du phsophore diminue de 50 % (139).

Ces différentes épreuves ne sont valables que dans des conditions strictes d'équilibre.

Le régime phosphocalcique doit être connu et stable, plusieurs jours avant l'examen.

Leur intérêt clinique est limité.

B - L'EPREUVE D'HYPOCALCEMIE PROVOQUEE PAR PERFUSION D'EDTA

C'est une méthode de stimulation de la secrétion de parathormone, utilisée par H.P KLOTZ pour le diagnostic des hypoparathyroïdismes frustes (96).

- Technique

Elle comporte une perfusion en deux heures, d'E D T A sodique, à la dose de 50 mg/kg, dans 500 ml de SGI.

L'EDTA provoque une hypocalcémie par augmentation de la fraction chelatée, en particulier au détriment de la fraction ionisée.

RESULTATS :

Normalement, à la fin de la perfusion on note une chute de la calcémie de 20 à 30 %. Cette chute doit être réparée à 100 %, 24 heures après la perfusion.

C - EPREUVES MODIFIANT L'APPORT ALIMENTAIRE DE Ca

Ces épreuves explorent l'absorption digestivd du calcium.

Les variations de la quantité absorbée sont appréciées d'après les variations de la calciurie.

Normalement, la calciurie varie peu avec le régime alimentaire.

1°) Le régime hypercalcique

Sous régime hypercalcique, à la dose de 2 ou 3 g de calcium par jour, il existe une forte élévation de la calciurie qui est en faveur d'une hyperabsorption digestive.

2°) Le régime hypocalcique

Le régime hypocalcique est réalisé grâce à l'ingestion de phytate de soude, qui inhibe l'absorption intestinale de calcium.

Le phytate de soude est administré à raison de 2g par jour pendant 2 jours. Lorsqu'une réduction importante de la calciurie est constatée, il s'agit d'une hyperabsorption digestive du calcium.

D - L'EPREUVE A LA PARATHORMONE (Test d'ELLSWORTH-HOWARD)

Employée initialement pour le diagnostic du pseudo-hypoparathyroïdisme, ou défaut de sensibilité à la parathormone, cette épreuve est surtout utilisée actuellement pour le diagnostic des hyperparathyroïdismes.

Le test d'ELLSWORTH- HOWARD consiste à étudier l'élimination rénale du phosphore après injection de parathormone. Le régime phosphocalcique doit être connu et stable(139).

- Techniques :

De nombreuses techniques ont été décrites. Elles varient selon :

- la voie d'administration : intra-musculaire le plus souvent;

- le rythme des injections : une ou deux par jour;

- la durée de l'épreuve : un à quatre jours;

- la dose par injection : 200 à 500 USP.

La réponse à la parathromone est jugée sur l'élévation de la phosphaturie et plus accessoirement sur celle de la calcémie.

La valeur de ce test a été critiquée : il s'agit d'hormone bovine, dont l'activité biologique n'est pas constante.

E - IL EXISTE D'AUTRES EPREUVES

1°) Epreuve à la vitamine D utilisée pour mettre en évidence :

- soit une hypersensibilité à la vitamine D;

- soit pour le diagnostic des déminéralisations osseuses.

2°) L'épreuve aux gluco-corticoïdes (test à la cortisone de DENT) utilisée pour le diagnostic des hypercalcémies (37).

EN CONCLUSION :

De nombreuses techniques d'examens sont inaccessibles à la pratique médicale et restent réservées à des équipes spécialisées.

C H A P I T R E II

PERTURBATIONS DE LA CALCEMIE : L'HYPOCALCEMIE

L'HYPOCALCEMIE

Après une définition de l'hypocalcémie et un bref rappel de physiologie, nous étudierons successivement :

- les manifestations aiguës,
- les manifestations chroniques de l'hypocalcémie.

A - DEFINITION DE L'HYPOCALCEMIE

L'hypocalcémie est définie par une baisse du calcium total plasmatique, au-dessous de 85 mg par litre(144). Mais nous avons vu que le calcium comporte diverses fractions (1, 139) :

- une fraction liée aux protéines,
- une fraction complexée, liée aux citrates et aux acides organiques,
- une fraction ionisée.

La baisse du calcium plasmatique peut porter sur ces diverses fractions, mais seule la baisse du calcium ionisé entraine les manifestations cliniques de l'hypocalcémie (101, 144).

Lorsque le terme d'hypocalcémie est employé, il sous entend une baisse du calcium ionisé. La mesure de cette fraction est faite exceptionnellement. En pratique, on assimile une hypocalcémie globale à une hypocalcémie portant sur la fraction ionisée. Le chiffre des protides sanguins et surtout celui des albumines doit être normal, car la répartition entre les fractions protéïque et ionisée dépend principalement du taux de l'albumine.

Cet équilibre s'exprime dans l'abaque de Mac LEAN et HASTINGS qui donne le taux du calcium ionisé en fonction de la protéinémie et de la calcémie totale. Elle n'est valable que si la proportion des différentes protéines est proche de la normale.

Le calcium ionisé représente 55 % du calcium total.

B - PHYSIOLOGIE ET REGULATION DE LA CALCEMIE

La calcémie normale est stable, 100 ± 5 mg par litre, chez l'adulte normal.

Elle varie peu au cours du nycthémère (1) et toute modification est corrigée par un mécanisme régulateur. Ce système régulateur agit sur le squelette qui présente une masse considérable de réserve dont la surface d'échange avec le liquide extra-cellulaire atteint 40 hectares (144, 207).

Cette masse squelettique assure la stabilité de la calcémie. Une hypocalcémie ne peut survenir qu'en cas de libération insuffisante de calcium par le squelette, ou plus rarement en cas de reprise excessive du calcium par le squelette non compensée par une ostéolyse (144).

Plusieurs facteurs interviennent dans ce système de régulation (206,207):

- des facteurs hypercalcémiants :
  - * l'hormone parathyroïdienne ou parathormone,
  - * la vitamine D;
- des facteurs hypocalcémiants
  - * la thyrocalcitonine,

* les corticoïdes,

* le glucagon, par stimulation de la secrétion hormonale de la thyrocalcitonine.

I - Les facteurs hypercalcémiants

1°) L'hormone parathyroïdienne : la parathormone.

Découverte par COLLIP en 1924, c'est un peptide de poids moléculaire 9500, renfermant dans sa formule 84 acides aminés. Une fois libérée dans la circulation, l'hormone est scindée en une ou plusieurs fractions immunologiquement dissemblables qui rendent son dosage pratiquement impossible (70). L'injection de parathormone élève la calcémie. Cette action hypercalcémiante est dûe à l'augmentation de l'ostéolyse, dont le mécanisme est encore imparfaitement connu.

Il est admis qu'elle agit en excitant directement la fonction ostéoclastique des cellules destructrices de l'os.

La parathormone assure dans tous les cas une régulation du métabolisme phosphocalcique, de telle façon que les taux du phosphore et du calcium restent fixes dans le sang, quelle que soit la quantité ingérée (156). Ceux-ci réagissent à leur tour, sur la secrétion des parathyroïdes. Cette fonction homéostatique de la parathyroïde s'exerce sur le calcium ionisé. Le taux du calcium ionisé est le stimulus majeur de la secrétion parathyroïdienne.

Une hypocalcémie ne peut survenir qu'en l'absence de la parathyroïde, un trouble de sa régulation, ou une anomalie des récepteurs, en particulier des récepteurs osseux.

En l'absence de vitamine D, la parathormone perd son pouvoir ostéolytique, il en résulte une hypocalcémie.

La vitamine D a de nombreuses actions communes avec l'hormone parathyroïdienne, puisque, comme elle, elle est hypercalcémiante.

2°) La vitamine D

La vitamine D, que forme l'organisme à partir du cholestérol, à condition que les téguments reçoivent une dose suffisante de rayons ultra-violets, se trouve dans le plasma circulant sous forme liée à une protéine spécifique, dont le poids moléculaire est approximativement de 53.000. La concentration sérique de cette protéine est d'environ 5 microgrammes par ml (181).

Parmi les métabolites actifs de la vitamine D, celui qui semble présenter le plus d'intérêt actuellement est le I.25 dihydroxycholécalciférol, qui est isolé à partir d'homogénats de rein incubés avec du 25 hydroxycholecalciférol(182).

Le I.25 dihydroxycholécalciférol est à poids égal 100 fois plus actif que le 25 hydroxycholécalciférol.

Un bref contact de l'os avec des doses maximales tend à prolonger la résorption osseuse (182).

Un trouble de l'absorption de la vitamine D, un défaut de transformation en son métabolite actif entrainent une hypocalcémie.

Par contre, un apport excessif de vitamine D entraine une hypercalcémie. Cette hypercalcémie résulte de l'apport accru de calcium d'origine digestive d'une part, et d'autre part, d'une augmentation relative du catabolisme osseux par rapport à l'anabolisme (195).

II - Les facteurs hypocalcémiants

1°) La thyrocalcitonine

En 1962, COPP décela l'existence d'un principe hypocalcémiant, parathyroïdien, qu'il appela "calcitonine ".

En 1963, HIRCH et MUNSON, découvrent chez le rat l'existence d'un facteur hypocalcémiant thyroïdien, la "thyrocalcitonine ".

La thyrocalcitonine humaine a été isolée à partir des cancers médullaires et a été synthétisée en 1969. Elle contient 32 acides aminés, et est produite par les cellules parafolliculaires ou celles "C" du corps thyroïde. Cette hormone est hypocalcémiante, sa secrétion parait stimulée par l'hypercalcémie (107).

Elle réduit le calcium plasmatique par réduction de l'ostéolyse. Son action est rapide et brève (107). Elle aurait également une action phosphaturique.

2°) Les corticoïdes

Ils ont une action hypocalcémiante, favorisent la déminéralisation osseuse par action sur la trame protéique et inhibition de l'absorption digestive du calcium.(17,155,207).

3°) Autres facteurs

L'augmentation de la phosphatémie, de la kaliémie, de la natrémie, une carence en magnésium, provoquent une hypocalcémie (87, 197).

Le calcium complexé peut augmenter quand s'élève le taux des acides organiques, comme dans l'insuffisance rénale

chronique, il en résulte une baisse du calcium ionisé. Ce dernier, nous l'avons vu, s'élève en cas d'acidose et s'abaisse en cas d'alcalose.

C - ETUDE CLINIQUE

L'hypocalcémie, quelle que soit sa cause, peut se révéler, soit par des manifestations aiguës, dont la plus caractéristique est la crise de tétanie, soit des manifestations chroniques, telles qu'on les rencontre au cours des hypoparathyroïdies.

Nous étudierons successivement :

- les manifestations aiguës,
- les manifestations chroniques et leur traduction clinique et paraclinique.

I - Les manifestations aiguës : la crise de tétanie

L'excitabilité neuromusculaire peut être due à certaines variations électrolytiques du liquide extra-cellulaire : l'hypocalcémie, l'hypokaliémie, l'hypomagnésiémie et l'alcalose.

L'hypocalcémie est le facteur le plus important et le mieux connu qui intervient dans les troubles de l'excitabilité neuromusculaire.

L'expression de l'hypocalcémie est variable suivant l'âge.

La tétanie

- Définition : terme employé pour la première fois en 1852, par CORVISART, dans sa thèse sur la "contraction des extrémités en tétanie chez l'adulte", sa description en a été donnée par TROUSSEAU en 1862.

" La tétanie " est un groupement de symptomes sensitifs et moteurs qui atteint le plus souvent les membres à évolution centripète, par accès " (144).

- Description : souvent précédée de troubles sensitifs, crampes ou dysesthesies, elle est caractérisée par des crises de contracture des extrémités réalisant (96,163) :

- au membre supérieur : " la main d'accoucheur ",
- au membre inférieur, le " spasme carpo-pédal ",
- à la face : la déformation en "museau de carpe " par contracture des muscles péribuccaux.

La contracture est plus angoissante que véritablement douloureuse. Elle débute et disparait brusquement dans un délai de quelques minutes à une ou deux heures. Elle peut rester isolée, ou se répéter.

A côté de la crise typique, il existe :

- des formes mineures (96, 163) :
  * contractures localisées aux membres,
  * sensation de fourmillement au niveau des membres ou de la région péribuccale,
  * spasmes péribuccaux.

- des formes trompeuses :

Ces formes sont caractérisées par l'atteinte au niveau des viscères.

a) Le plus dangereux est le laryngospasme, qui se traduit par des difficultés respiratoires et un bruit de gloussement particulier. Il peut entrainer la mort. Il est l'apanage du nourrisson.

b) Le bronchospasme peut simuler une crise d'asthme ou se traduire par une dyspnée asthmatiforme (163).

c) Spasmes de la musculature digestive ou hépatobiliaire, se traduisant par une symptomatologie purement digestive : dysphagie, vomissements, crises pseudo-ulcéreuses (163).

II - Les manifestations chroniques

Ces manifestations sont caractérisées par deux sortes de troubles :

- les troubles neuropsychiques,
- les troubles trophiques.

1°) Les troubles neuropsychiques

a) les troubles neurologiques

Ces troubles sont d'autant plus fréquents que le sujet est plus jeune.

- Manifestations comitiales : ces troubles ne sont pas spécifiques. Il s'agit de manifestations comitiales rappelant en tous points l'épilepsie.

Ces crises surviennent surtout au cours de l'hypoparathyroïdisme complet. Elles ont été signalées dès 1880 par NATAN WEISS, puis par MIKULICZ (1886) et HOFFMANN (1888).

Il s'agit souvent de crises précédant la crise tétanique, ou constituant parfois la seule manifestation de l'hypocalcémie (102).

La résistance au traitement barbiturique doit attirer l'attention et soulever le diagnostic.

- Les lipothymies :

Les lipothymies sont fréquentes, surtout chez l'adolescent et l'adulte jeune (163).

b) Les troubles psychiques

Ces troubles sont polymorphes et peu caractéristiques. Ils sont plus fréquents que la tétanie elle-même.

Ils surviennent généralement par accès :

- impression de malaise,
- anxiété,
- terreur nocturne,
- dépression,
- baisse de la mémoire et détérioration de l'intelligence,
- parfois il existe un véritable état psychotique (96).

2°) Les troubles trophiques

S'observent au cours des hypocalcémies chroniques, de longue durée, et essentiellement au cours de l'hypoparathyroïdie (15).

a) Les troubles oculaires

L'atteinte cristallinienne est fréquente et connue depuis 1898 (LANDSBERG). Son installation est progressive et lente.

Il peut s'agir soit :

- d'opacités discrètes, n'entrainant aucun trouble fonctionnel,

- soit de cataracte totale, compromettant la vue.

Leur caractère fondamental est leur topographie. En effet, elles épargnent le noyau central et n'atteignent que les zones sous capsulaires antérieures et surtout postérieures.

b) Troubles des phanères

- Troubles dentaires : ces troubles sont absents lorsque l'apparition de la maladie est tardive. Ils sont fréquents chez l'enfant, car atteignent les dents en voie de formation ou de calcification (15).

- Troubles des ongles : les ongles sont épais mais fragiles, fendillés, parsemés de leuconychies (15).

- Troubles des cheveux : les cheveux sont fragiles, cassants parfois parsemés de plaques d'allopecie.

- Les troubles cutanés : la peau est sèche, amincie et desquamant volontiers.

Des lésions variées peuvent être observées :

- eczéma,
- dermatites érythémato-exfoliatrices,
- tendance sclérodermique des extrémités.

EXAMEN CLINIQUE

Il permet de mettre en évidence les signes traduisant l'hyperexcitabilité neuromusculaire. En effet, les manifestations de la tétanie ne sont pas toujours spectaculaires et parfois même peuvent ne pas apparaitre spontanément.

Il existe un certain nombre de signes caractéristiques pouvant révéler une tétanie latente.

Tous ces signes traduisent l'hyperexcitabilité neuromusculaire.

1°) Le signe de chvostek

Il est le plus constant. Il s'obtient par percussion des parties molles de la joue, au-dessous de l'apophyse zygomatique, au milieu d'une ligne, joignant le lobule de l'oreille, à la commissure labiale, le malade ayant les lèvres entrouvertes et les yeux fixés au plafond.

Le signe est dit positif (+), lorsque la percussion produit une contraction en éclair des muscles peauciers de la joue et de la lèvre. Souvent la réponse est bilatérale.

Parfois, la contraction diffuse à l'aide du nez : chvostek ++, ou même à l'hémi-face, chvostek +++.

Toute réponse douteuse est sans valeur. Le signe de chvostek doit être recherché alors après trois minutes

d'hyperpnée volontaire (94, 100).

Il est positif chez 8 à 10 % des sujets normaux.

2°) Le signe de Trousseau

C'est la contracture des muscles de la main et de l'avant bras, provoquée par la mise en place d'un garrot ischémique au bras. La contracture apparait sous garrot ou plus souvent à sa levée.

Ce signe est retrouvé moins fréquemment. Il est difficile à déceler, au cours de la tétanie latente, il apparait habituellement au cours ou au décours des accès francs (100).

3°) Le signe d'Escherich

La percussion de la commissure labiale entraine une contraction des lèvres en museau de carpe.

4°) Le signe de Weiss

Après percussion de l'angle externe de l'oeil, il se produit une contraction en éclair de l'orbiculaire des paupières (62). Cette hyperexcitabilité neuromusculaire peut être retrouvée dans d'autres régions.

5°) Signe de Lust

Est obtenu par percussion du sciatique poplité externe, au col du péroné. Cette percussion entraine une abduction légère dorsale du pied (2).

La recherche de ces différents signes peut être sensibilisée par l'épreuve de l'hyperpnée provoquée, qui entraine une alcalose avec hypocapnie.

D - LES SIGNES PARACLINIQUES

Nous verrons :

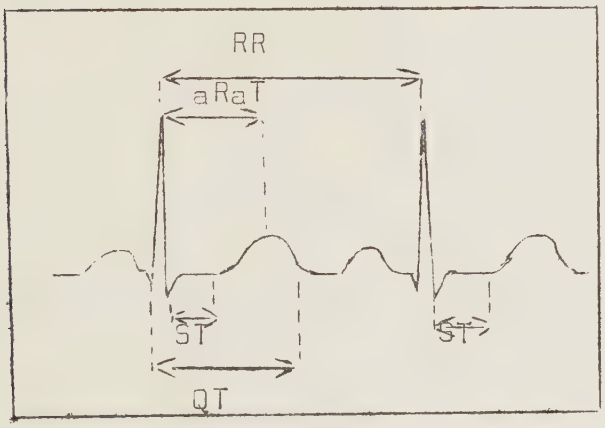
- l'électrocardiogramme,
- l'électroencéphalogramme,
- l'électromyogramme.

1°) Les signes électrocardiographiques

Au cours de l'hypocalcémie, les électrocardiogrammes sont presque toujours perturbés. Ces modifications de l'électrocardiogramme sont constitués soit :

- par un allongement de l'espace QT, intéressant surtout le raccord ST et un aspect ample et pointu de l'onde T,
- soit par une tachycardie sinusale.

a) Allongement de QT



Lorsque le rythme est rapide, l'onde T empiète sur le P suivant, ou l'englobe presque complètement et le point exact correspondant à la fin de T n'existe pas.

De nombreuses formules permettent de déterminer la valeur normale de QT, en fonction du rythme. La formule la plus couramment employée est celle de M.C. BAZETT (179) :

$$QT = K \sqrt{RR}$$

$$K = QT / \sqrt{RR}$$

La valeur normale de K est d'après BAZETT de 0,37 pour l'homme adulte, et de 0,40 pour la femme.

La valeur maximale normale, déterminée arbitrairement est de 0,42.

Tous les auteurs s'accordent pour considérer que l'allongement de l'intervalle QT constitue le critère électrique majeur de l'hypocalcémie.

b) Segment ST

L'allongement de QT se fait aux dépens de ST, car ni l'onde QRS, ni l'onde T ne sont élargies. Cet allongement est difficile à préciser numériquement les deux extrémités du segment ST sont difficiles à repérer.

Cette mesure est moins exacte que celle de QT, d'autant plus que la longueur mesurée est plus courte.

c) Segment a R a T

Ce segment mesure la distance séparant les apex de R et de T. Il reflète assez fidélement l'allongement de ST, tout en étant plus facilement mesurable. Pour tenir

compte du rythme cardiaque on calcule le rapport (179)

a R a T / RR

Ce rapport est égal ou supérieur à 0,50. L'évolution de ce rapport représente un excellent témoin de la normalisation de la calcémie.

d) Onde T

Les modifications portent sur l'aspect et l'amplitude de l'onde T, mais elles sont difficilement mesurables. Dans l'hypocalcémie, l'aspect ample, symétrique et pointu de l'onde T est évident (22, 179).

Ces modifications ne peuvent avoir isolément la valeur de l'allongement des segments QT ou a R a T.

L'aspect typique s'observe en D_1 et D_2, ou dans une seule de ces dérivations exceptionnellement en D_3.

Acune étiologie, hormis l'hypocalcémie, ne détermine un allongement très important de QT.

Si une hypokaliémie isolée ne prête habituellement pas à confusion : ondes T aplaties, émoussées, souvent inversées, les deux troubles peuvent être associées et dans ce cas, l'électrocardiogramme devient très difficile à interpréter. Les dosages chimiques deviennent indispensables.

Dans les tétanies graves et prolongées, les complexes ventriculaires sont modifiés par un crochetage de l'onde rapide et par un aplatissement ou même une inversion de l'onde T (22).

Lors de l'hypocalcémie, l'électrocardiogramme a un intérêt diagnostique certain.

En effet, l'ion Ca^{++} est nécessaire à la contraction cardiaque. Ceci a été confirmé par de nombreux travaux.

L'hypocalcémie accélère le rythme cardiaque, par raccourcissement de la diastole, contrairement à l'hypercalcémie, qui provoque une bradycardie, par allongement de la diastole.

Cette action est déterminée par la calcium extracellulaire qui modifie la perméabilité de membrane de la cellule cardiaque.

L'allongement de l'espace QT traduit un retard de la décontraction myocardique, la morphologie de l'onde T, caractéristique de l'hypocalcémie, s'explique par un retard de repolarisation, s'exerçant électivement sur certaines couches du myocarde ventriculaire.

<u>En conclusion</u> : les perturbations électrocardiographiques permettent de poser le diagnostic d'hypocalcémie et de suivre l'évolution de celle-ci (179).

2°) <u>L'électroencéphalogramme</u>

- il peut être normal,
- il peut exister des ondes lentes, 2 à 5 cycles-seconde, pouvant effacer l'alpha. Ces ondes n'ont rien de spécifique (102),
- parfois, il existe des anomalies paroxystiques, avec pointes ondes, polypointes ondes.

La découverte d'un tracé de type épileptique pose des problèmes de diagnostic différentiel, et de pronostic

difficiles, que résoud seule parfois l'évolution sous la thérapeutique.

A noter : il n'existe aucun parallèlisme entre les troubles de l'électroencéphalogramme et les variations du taux de calcium.

Une injection de calcium ne modifie pas le tracé. Le traitement vitaminocalcique améliore le tracé.

3°) Electromyogramme

Les constatations électromyographiques ont été établies tout d'abord par TURPIN, LEVEBVRE et LERIQUE en 1943.

L'enregistrement se fait au niveau du muscle dorsal du premier espace intra osseux de la main.

Le tracé se caractérise par la présence de potentiels répétitifs à un rythme interne de 80 à la seconde et comportant deux ou trois ou plusieurs éléments identiques morphologiquement : doublets,triplets,ou multiplets.(27)

Lorsque ces anomalies n'existent pas spontanément, l'hyperventilation peut les faire apparaitre.

CALCIUM ET ARRET CIRCULATOIRE

A côté de certains arrêts circulatoires manifestement secondaires à l'asphyxie, en particulier chez l'enfant, (laryngo-spasme), la notion de " tétanie du coeur " a été invoquée : l'atteinte cardiaque serait primitive (179).

Cette abolition de l'éjection systolique peut relever de trois mécanismes ventriculaires (193) :

- absence de contraction,
- une contraction inefficace,
- une fibrillation.

Plusieurs facteurs physio.pathologiques interviennent isolément ou le plus souvent en association, dans le déclenchement et l'irréversibilité spontanée des arrêts circulatoires. Parmi ces facteurs, les facteurs hormonaux endogènes.

Ils sont surtout représentés par les perturbations métaboliques portant sur les cations K^+ et Ca^{++}.

L'hypocalcémie provoque une fibrillation ventriculaire, ou un arrêt cardiaque en diastole (193).

Le rôle du calcium dans la dynamique cardiaque est connu depuis longtemps. DORRA et collaborateurs (39) ont précisé ce rôle fondamental.

Le rôle du calcium dans le couplage excitation-contraction est dû au fait qu'il augmente le pouvoir ATPasique de l'actomyosine, en levant l'inhibition de la troponine; cet ion permet ainsi, au niveau des ponts actine-myosine, sites de la contractilité, la conversion en énergie mécanique, de

l'énergie chimique, libérée par le clivage de l'A.T.P.

Le calcium est donc indispensable au déclenchement de la contraction. L'intensité de celle-ci est modulée par les entrées calciques intra-cellulaires, elles-mêmes proportionnelles, entre autres, à la concentration du calcium extra-cellulaire, et inversement proportionnelles au carré de la concentration du sodium extra-cellulaire.

L'altération de la contractilité myocardique, liée à une diminution du taux du calcium extra-cellulaire est connue de longue date (RINGER 1883); elle a été retrouvée expérimentalement à tous les niveaux d'organisation du myocarde protéine contractile isolée, lambeaux de muscle cardiaque isolé, coeur isolé, animal intact.

Le massage cardiaque, codifié par KOUWENHOVEN, constitue le geste le plus simple lorsque l'arrêt circulatoire est constaté.

Ce massage peut, à lui seul, assurer la reprise d'une efficacité cardiaque, ou permettre d'attendre le temps nécessaire à la mise en route de thérapeutiques plus adéquates.

L'efficacité hémodynamique de cette méthode exige certaines conditions (193) :

- une cavité ventriculaire dilatée : coeur arrêté en diastole,
- une volémie efficace suffisante,
- l'absence d'obstacles au remplissage ou à l'éjection ventriculaire,
- une bonne technique.

Plus que toute autre, la réanimation cardiaque est synonyme d'urgence. Il faut nécessairement que le traitement soit immédiat et d'emblée efficace sur l'hématose, la circulation cérébrale et la reprise de l'activité cardiaque (113).

CALCIUM ET DIGITALINE

Il est classique de craindre l'emploi du calcium, en association avec la digitaline. Cette association, chez un malade soumis à une forte digitalisation, risque de déclencher des troubles du rythme ventriculaire : extrasystoles, tachycardie ventriculaire, fibrillation.

Mais ceci n'est vrai que lorsqu'un certain nombre de conditions se trouvent remplies simultanément (198) :

- imprégnation digitalique forte,
- coexistence avec une hypokaliémie,
- injection de calcium rapide,
- sel facilement ionisable,
- la quantité d'ion calcium libérée supérieure à 200 mg.

Dans une étude sur l'utilisation du calcium en cardiologie, SERVELLE (198) n'a jamais noté d'accidents cardiaques, chez trois mille sujets, digitalisés, ayant reçu du calcium, soit par voie intraveineuse, soit en intracardiaque.

Le sel de calcium est une indication d'urgence, en cas de baisse des qualités contractiles du myocarde.

O B S E R V A T I O N S

OBSERVATION N° 1 :

Madame B..., Salima, 34 ans, a subi en 1964, une thyroïdectomie gauche, pour goitre, sans incidents post-opératoires.

En 1966, à la suite d'un accouchement très hémorragique, présente tous les signes d'insuffisance thyroïdienne et en particulier : aménorrhée, troubles des phanères, ralentissement idéomoteur.

Le 8 février 1973, à onze heures, elle est hospitalisée en urgence, dans le service de réanimation et de toxicologie, dans un état comateux, avec collapsus vasculaire et détresse respiratoire. Il n'y a pas de mydriase.

La malade est intubée, ventilée, et reçoit un traitement symptomatique : remplissage vasculaire et hémisuccinate d'hydrocortisone.

Ce traitement s'avère inefficace, la patiente présente un arrêt cardiaque, imposant le massage cardiaque externe. Après la reprise des battements cardiaques, la prise de la tension artérielle va révéler le signe de Trousseau, le signe de Chvostek est bilatéral et très intense.

Une injection intraveineuse de deux ampoules de gluconate de calcium est décidée. Elle entraine la sédation rapide des contractures, les bruits cardiaques sont mieux perçus.

A douze heures, nouvel arrêt cardio-respiratoire, nécessitant la même thérapeutique, puis une injection intraveineuse de gluconate de calcium fut pratiquée toutes les quatre heures, et celle d'hémisuccinate d'hydrocortisone toutes

les six heures.

A seize heures, l'extubation est pratiquée. Le lendemain, devant l'amélioration clinique de la malade, et en collaboration avec le service d'endocrinologie,un traitement par voie orale est institué : calcium, calcamine et cynomel.

- Les examens biologiques figurent dans le tableau n°1

TABLEAU N°1 :

Date	Calcémie mg/l	Phosphorémie mg/l	Sodium mEq/l	Potassium mEq/l
9.2.73	50		132	2,8
12.2.73	84		140	3,6
19.2.73	84	43		
27.2.73	84	23		

- L'électrocardiogramme, pratiqué le 8 février 1973, une demi-heure après le premier arrêt cardiaque, et avant toute thérapeutique, fut interprété par le Professeur TOUMI, et montre :

- un rythme sinusal à 65 pulsations par minute,
- des troubles diffus de la repolarisation avec allongement de l'espace QT, et de l'espace ST, très évocateurs de troubles électrolytiques, hypocalcémie notable.

Malheureusement, ce tracé ne comporte que les précordiales.

Le 12 Février 1973, la malade est évacuée dans le service d'endocrinologie : les signes cliniques d'insuffisance

parathyroïdienne ont disparu : il n'y a pas de signe de chvostek et la manoeuvre de Trousseau est négative.

OBSERVATION N° II

R... Saliha, 25 ans, a été hospitalisée en urgence le 25 février 1973 pour coma compliquant des crises convulsives, répétées depuis 24 heures.

A son arrivée, elle présente une crise de tétanie typique, les mains prenant l'aspect caractéristique de "main d'accoucheur", le signe de Chvostek, bilatéral, est très intense. Cette crise a été suivie d'arrêt cardio-respiratoire nécessitant le massage cardiaque externe, et l'injection intraveineuse, rapide, de gluconate de calcium.

A peu d'intervalle près, la malade présente deux autres crises de même gravité, et nécessitant la même thérapeutique : massage cardiaque par voie externe et injection intraveineuse de gluconate de calcium. Elle est intubée et mise sous respirateur, après injection intraveineuse de 20 mg de diazépam (valium).

L'interrogatoire révélera que cette malade a accouché il y a un mois, qu'elle a présenté en 1969, une psychose puerpérale du post-partum, traitée par curatage et gardénal.

Depuis cette date, elle est suivie par le service de psychiatrie, pour troubles psychiques, à type de tristesse, anxiété, indifférence.

Le 2 mars 1973, une nouvelle crise de tétanie est jugulée par l'injection intraveineuse de gluconate de calcium.

Le 6 mars 1973, elle est évacuée dans le service de psychiatrie : la manoeuvre de Trousseau est négative et le signe de Chvostek est très discret.

- Les examens biologiques figurent dans le tableau n°2

TABLEAU N° 2

Date	Calcémie mg/l	Phosphorémie mg/l	Sodium mEq/l	Potassium mEq/l	pH
28.2.73	107,5	-	140	4,8	
1.3.73	97,5	-	140	4,4	
2.3.73	110	-	140	4,7	7,55
5.3.73	90	-	141	4,4	

- L'électrocardiogramme pratiqué le 27 Février 1973, montre : une tachycardie sinusale à 150 pulsations par minute, avec discret allongement de QT aux dépens de S.T.

COMMENTAIRES DES MALADES

Le résumé des deux observations figure dans le tableau suivant

		OBSERVATION N°1	OBSERVATION N°2
Clinique	Chvostek Trousseau	++ ++	++ ++
Biologie	Calcémie Phosphorémie	↘ ↗ puis ↘	Normale ou légèrement ↗
E C G	QT ST T	allongé ++ allongé ++ aplati	Allongé + allongé + normal

L'OBSERVATION N°1

Le diagnostic d'hypoparathyroïdie peut être évoqué chez cette malade, ayant subi une thyroïdectomie sub-totale pour goitre.

Lors de l'accident, l'hypocalcémie est franche (50 mg) cette calcémie restera basse, malgré un traitement calcique correctement mené, quant à la phosphorémie, elle est légèrement élevée (43 mg/l).

L'électrocardiogramme confirme l'hypocalcémie, en effet, l'allongement de QT est constant, au cours de l'hypocalcémie (179).

Les modifications de T sont difficiles à interpréter. Si pour certains auteurs l'onde T au cours de l'hypocalcémie est d'amplitude élevée, et de forme pointue et symétrique (179), pour d'autres auteurs, elle peut être négative (22)

or, la malade présente une hypokaliémie franche, à 2,8 mEq/l. Cette hypokaliémie expliquerait les modifications de l'onde T. Quant à l'arrêt cardiaque, on l'explique difficilement.

En expérimentation animale, la perfusion, par un soluté hypocalcique, de concentration égale au 1/10 ou 1/5 du taux physiologique, entraine, au bout de 5 à 10 minutes, un état de dissociation électromécanique, où l'arrêt complet des battements cardiaques, contraste avec la persistance de l'activité électrique globale (39).

La littérature fait état de cardiopathies hypocalcémiques (39, 61, 186) évoluant favorablement, parallèlement à la normalisation de la calcémie.

Cependant, aucun auteur ne rapporte d'observation d'arrêt cardiaque, par hypocalcémie, chez l'adulte.

L'OBSERVATION N°2

Le dosage du calcium et l'électrocardiogramme ont été pratiqués après l'injection de gluconate de calcium.

Certes, la calcémie est normale, mais nous savons qu'au cours de la tétanie chronique constitutionnelle ou spasmophilie (et c'est certainement le cas de cette malade), la calcémie n'est pas modifiée (99). En outre, les travaux de KLETZ (101), ont démontré qu'au cours de la spasmophilie, le calcium ionisé, fraction physiologiquement la plus active, et non dosée en clinique, est abaissé.

Pour cette malade, il s'agirait probablement d'une diminution brutale du calcium ionisé. En effet, l'électrocardiogramme montre des signes d'hypocalcémie :

- une tachycardie sinusale,
- le segment QT est légèrement allongé, il est de 0,26 seconde, en D1 - D2, au lieu de 0,25 seconde pour un rythme à 150 pulsations par minute,
- le segment ST, étant de 0,16 seconde au lieu de 0,14 seconde.

Trois arrêts cardiaques, au cours d'une symptomatologie hypocalcémique ont été jugulés par le massage cardiaque externe, et l'injection intraveineuse de gluconate de calcium.

TROUBLES DU CALCIUM CHEZ LES MALADES EN HEMODIALYSES ITERATIVES.

OBSERVATION N° 1

Monsieur A... Mohamed, âgé de 36 ans, présentant une insuffisance rénale chronique évoluant depuis un an, est admis dans le service de réanimation-toxicologie en date du 11 Juillet 1973 pour bilan.

A son admission, outre une anémie à 2.300.000 GR, la T.A. est à 15,5 / 10;

l'urée sanguine à 2,41 g/l
le sodium à 134 mEq/l
le potassium à 5,15 mEq/l
la calcémie 90 mg/l.

Le 19 Juillet 1973, on note une aggravation brutale : altération de la conscience, vomissements, hyperhydratation intracellulaire.

Le bilan pratiqué ce jour montre :

urée	:	3,16 g/l
sodium	:	130 mEq/l
potassium	:	3,6 mEq/l
pH	:	7,1[illegible]
calcémie	:	125 mg/l

En attendant la mise en marche du rein artificiel, le malade est soumis à la dialyse péritonéale, et reçoit alternativement des solutés isotoniques et hypertoniques.

Au cours de cette période, la calcémie est de l'ordre de 9[illegible] mg par litre.

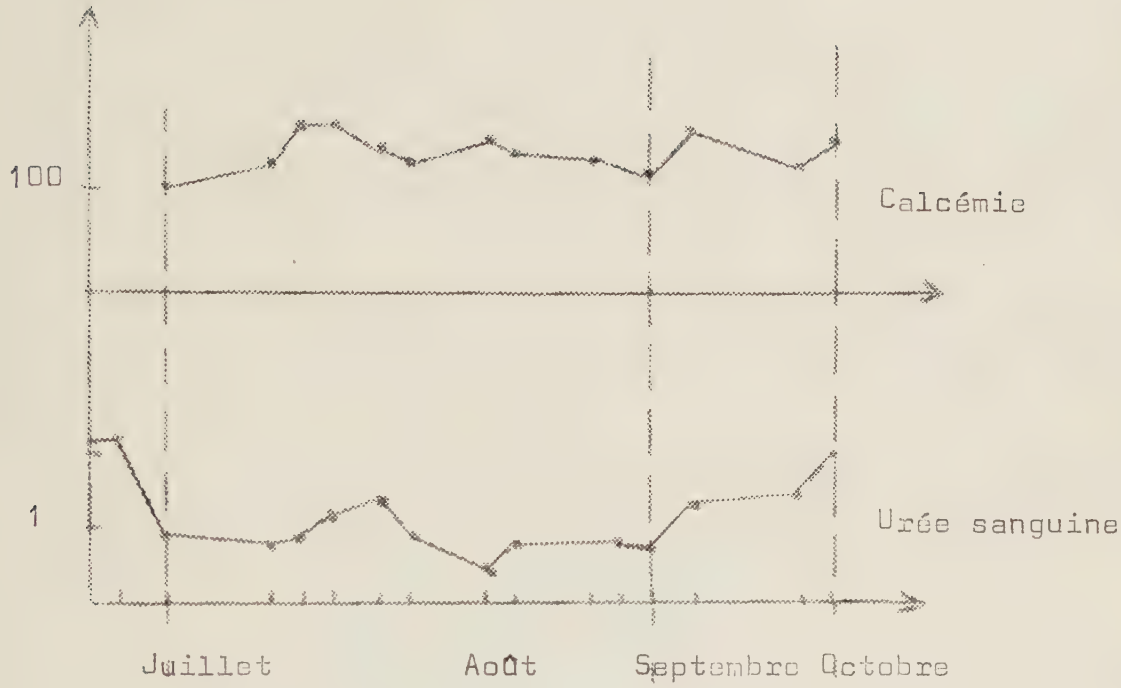
Depuis le 22 Août 1973, le patient est soumis à l'hémodialyse itérative.

Les dosages de la calcémie et de l'urée sanguine sont pratiqués avant les séances d'hémodialyse et sont reportés dans le tableau suivant :

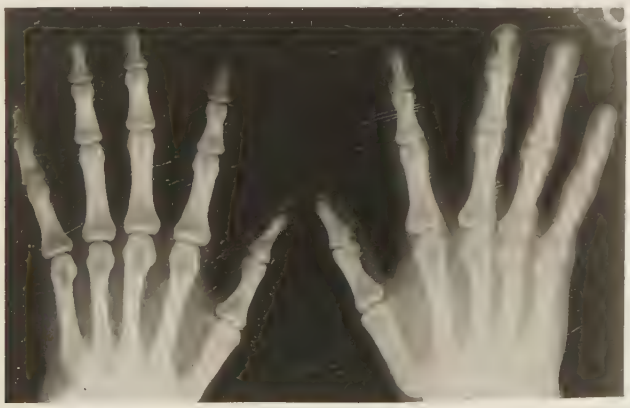
Date	Urée g/l	Calcium mg/l
22.8	2,10	
24.8	2,10	
27.8	1,9	70
3.9	0,72	85
5.9	0,99	110
7.9	1,16	110
10.9	1,31	98
12.9	0,90	87,5
17.9	0,45	102
19.9	0,71	95
24.9		90
26.9	0,87	
28.9	0,77	80
1.10	1,30	110
8.10	1,41	85
12.10	1,97	100

Ce malade ayant été suivi pendant une période de plus de 4 mois, les résultats sont consignés sur une courbe qui permet d'apprécier l'évolution de la calcémie et de l'urée avant les séances d'hémodialyse.

Il est à noter que nous utilisons de l'eau adoucie dont la teneur en calcium est nulle, et que le bain de dialyse contient 3,58 mg par litre de soluté.



Les radiographies du squelette, pratiquées chez notre patient, montrent : une déminéralisation diffuse, avec début de résorption osseuse, au niveau des houppes phalangiennes.



Début de résorption des houppes phalangiennes.

Le malade est toujours sous hémodialyse périodique.

OBSERVATION N° 2

Monsieur M... Mustapha, âgé de 34 ans, est admis dans le service de réanimation-toxicologie le 23 octobre 1973 pour décompensation aiguë, d'insuffisance rénale chronique, découverte il y a 6 mois.

Une ponction biopsie rénale, pratiquée le 30 Juillet 1973, a montré une glomérulo-néphrite à un stade avancé.

A son admission, le patient présente des troubles de la conscience et un prurit tenace. La tension artérielle est à 14/9. Il a été hémodialysé le même jour.

Les résultats de ses examens biologiques sont rapportés dans le tableau n°1.

TABLEAU N° 1 :

Biologie	Admission	Après dialyse
Urée sanguine	7,35 g/l	4,97g/l
Natrémie	137 mEq/l	136 mEq/l
Kaliémie	5,35 mEq/l	5,2 mEq/l
Calcémie		95 mg/l

Depuis, le patient est hémodialysé 3 fois par semaine, à raison de 6 heures par semaine.

Nous rapportons dans le tableau n°2, les dosages de l'urée et de la calcémie avant les séances d'hémodialyse.

TABLEAU N°2

Date	Urée g/l	Calcémie mg/l
23.10.73	7,35	
25.10.73	4,42	95
27.10.73	2,50	
30.10.73		95
2.11.73	0,72	70
8.11.73	1,54	85

Le bilan osseux montre une déminéralisation osseuse diffuse.

Déminéralisation très nette au niveau de la clavicule.

Nous verrons successivement

- la pathogénie
- la clinique
- les effets de la concentration de calcium dans la solution de dialyse
- la thérapeutique et le commentaire de nos malades en hémodialyse chronique.

A - PATHOGENIE

L'insuffisance rénale chronique s'accompagne de troubles du métabolisme du calcium, de calcifications des tissus mous, de maladies de l'os, d'hyperplasie secondaire des glandes parathyroïdes.

L'hypocalcémie est constante au cours de l'insuffisance rénale chronique, elle est généralement comprise entre 70 et 90 mg par litre, mais des chiffres beaucoup plus bas ont été notés (148).

Elle constitue le facteur isolé le plus important qui peut déclencher une hyperplasie secondaire des glandes parathyroïdes, chez un sujet en insuffisance rénale chronique (144).

Des études récentes ont montré l'augmentation de parathormone circulante, dès les premiers stades de l'insuffisance rénale (144).

L'abaissement du taux de calcium sérique dépend de nombreux facteurs :

- au cours de l'insuffisance rénale chronique, il semble exister un état de résistance à la vitamine D, responsable de la diminution de l'absorption intestinale du calcium;
- cette diminution de l'absorption intestinale de calcium, entraine une hypocalcémie,des doses massives de vitamine D sont nécessaires pour élever la calcémie de ces sujets (144,148).
- Pour BRICKER et coll. (Cité par MASSRY 144) une augmentation passagère de la phosphorémie, en rapport avec

la diminution de la fonction du rein, pourrait se produire au début de l'insuffisance rénale.

Cette augmentation transitoire de la phosphorémie entrainerait la diminution de la calcémie.

Pour MASSRY et COBURN(144), un état de carence en magnésium, pourrait exister, et jouerait un rôle important dans la pathogénie des troubles accompagnant l'insuffisance rénale chronique.

Pour MEYRIER, RICHET et Coll. (148), il s'agit d'un défaut d'absorption intestinale du calcium, lié à un trouble de la formation d'un métabolite actif de la vitamine D, le 1. 25 dihydroxycholécalciférol d'origine rénale (10).

Pour cet auteur, l'absorption intestinale du calcium nécessite la présence d'une protéine vectrice. Cette protéine est synthétisée dans les cellules intestinales sous l'influence de ce métabolite actif : le 1-25 dihydroxycholécalciférol.

Certains processus conduisant à l'apparition des troubles du métabolisme phosphocalcique, accompagnant l'insuffisance rénale chronique, sont représentés dans le tableau suivant.(144).

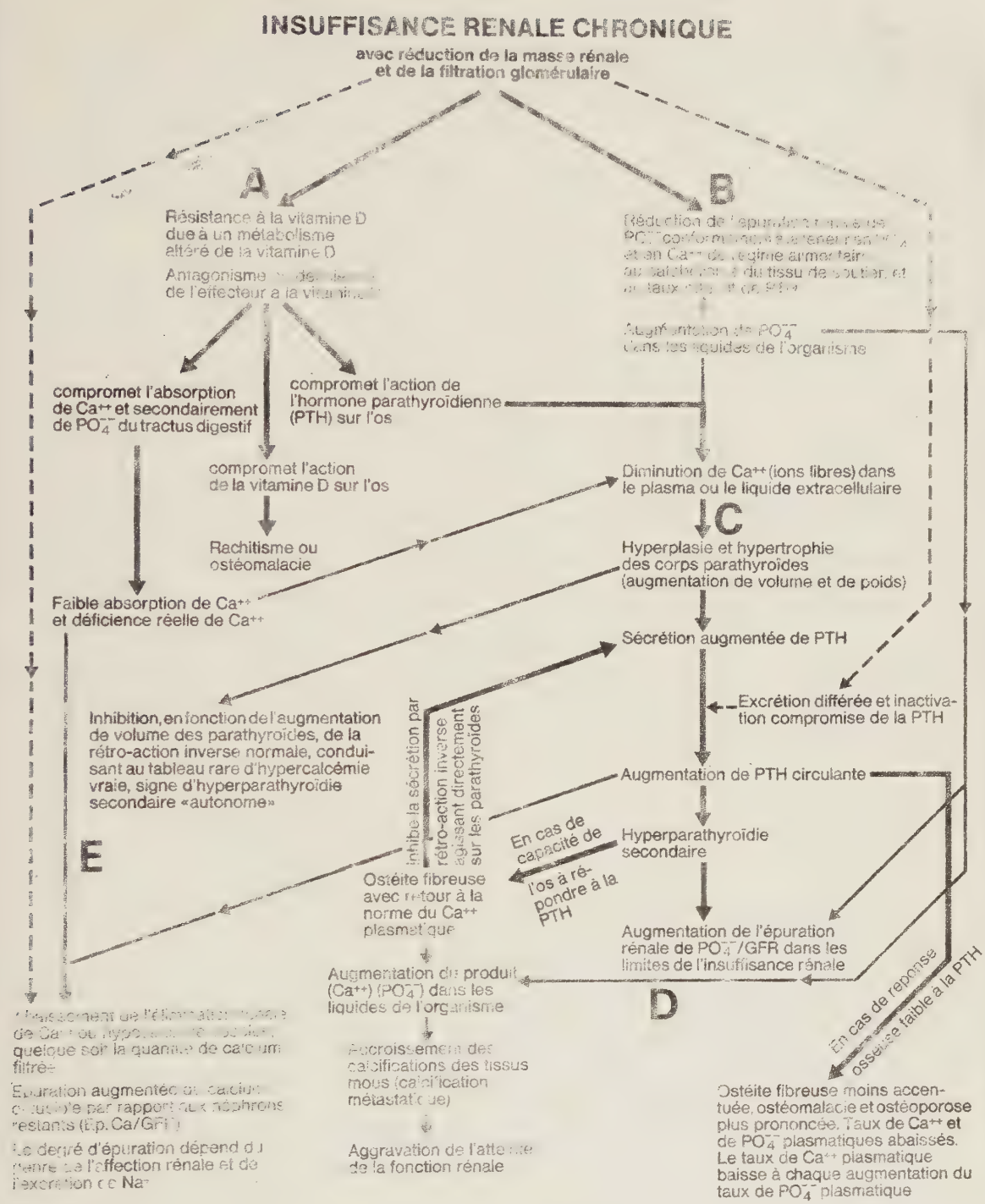


Fig. 1 : Représentation schématique du métabolisme des ions bivalents et de la dystrophie osseuse dans l'insuffisance rénale. Les flèches épaisses désignent les facteurs d'importance primaire, les flèches minces les facteurs d'importance secondaire, les flèches en pointillés les facteurs dont la participation est incertaine. (Selon Kleeman C.R. et coll.[19] : *Yale J. Biol. Med.* 1967, *40*, 3; reproduit grâce à l'obligeance des éditeurs).

Les modifications de la calcémie au cours de l'hémodialyse ne sont pas encore élucidés et dépendent de plusieurs facteurs (144) :

- efficacité accrue du métabolisme de la vitamine D,
- réactivité accrue du squelette à la parathormone endogène,
- altération du métabolisme de l'os,
- bilan positif du mouvement du calcium à partir de la solution de dialyse;
- la solution de dialyse contient habituellement 60 mg par litre de calcium soit 3 mEq/l, quantité égale à celle du calcium ultra-filtrable, le seul susceptible de diffuser à travers la membrane de dialyse. Le pourcentage de la fraction ultra-filtrable ou libre du calcium par rapport à la calcémie totale, n'est pas modifiée chez les malades en insuffisance rénale chronique, hémodialysés ou non.

Il semble qu'un équilibre s'établit, pendant l'hémodialyse, entre le calcium de la solution, et la fraction libre du calcium sanguin.

Lorsque la solution de dialyse contient un taux élevé de calcium et de magnésium, une symptomatologie grave peut apparaître, avec vomissements, nausées, instabilité tensionnelle, caractérisant le syndrome de l'eau dure, parfois, il se produit une hypercalcémie franche, quelques semaines après le début de l'hémodialyse.

Lorsque la symptomatologie est sévère, la parathyroïdectomie peut être indiquée (144).

B - CLINIQUE

Nous verrons successivement

- les calcifications des tissus mous,
- les ostéopathies,
- le prurit,
- le syndrome d'hyperparathyroïdie franche.

I - Les calcifications des tissus mous

Elles peuvent toucher les vaisseaux, les régions périarticulaires, ou se manifester sous la forme de grosses masses tumorales formées par des dépôts de calcium (174).

L'accumulation de calcium dans les tissus se traduit parfois par des anomalies cliniques dont l'expression la plus précoce est la kerrato-conjonctivite (174, 149). Cet oeil "rouge" est du à des dépôts de calcium au niveau de la conjonctive, presque toujours dans la région limbique (148).

Pour MEYRIER A., VERGER D., RICHET G (148) ces calcifications métastatiques sont observées chez les sujets dont la phosphorémie est en permanence élevée. Lorsque le produit du calcium et du phosphore dépasse 70, le coefficient d'insolubilité de ces ions est atteint, et ils précipitent dans les parties molles.

D'après les travaux de MASSRY et coll.(144) le dosage du calcium de la peau permet de détecter précocément les calcifications des tissus mous. En effet, la teneur du calcium de la peau est significativement élevée dans ces cas.

L'hémodialyse agit favorablement sur les volumineuses masses tumorales, mais des calcifications périarticulaires

et vasculaires peuvent se développer au cours d'hémodialyses à long terme (144).

II - Les ostéopathies

Nous verrons successivement

- les lésions élémentaires,
- leur traduction radiologique.

a) Les lésions élémentaires

Des biopsies osseuses de la crête iliaque ont révélé que les lésions osseuses sont précoces au cours de l'insuffisance rénale chronique, mais les manifestations cliniques appartiennent aux cas évoluant depuis longtemps.

Les déficiences dans la minéralisation de l'os, aboutissent au rachitisme chez l'enfant et chez l'adulte, à l'ostéomalacie.

Au fur et à mesure de l'évolution de l'insuffisance rénale, l'hyperplasie des parathyroïdes s'accentue et la pathologie osseuse varie.

Lorsque l'hyperparathyroïdie secondaire domine la symptomatologie clinique, l'atteinte osseuse se traduit essentiellement par une ostéite fibreuse (67,149), les associations ostéomalacie, ostéite fibreuse ne sont pas rares.

MEYRIER A., VERGER D. et RICHET G (148) chez 10 malades urémiques, présentant des lésions osseuses sévères observent 9 fois sur 10, sur la même lame, des signes d'ostéomalacie et de résorption ostéoclasique.

BUCK RA et ROBERTSON RD (24), à propos de 4 nouvelles observations, notent que 25 % d'une population d'urémiques présentent une ostéodystrophie. Cette fréquence peut augmenter jusqu'à 90% chez les malades en hémodialyse chronique.

b) Radiologie,

Il peut exister :

- une augmentation de la transparence du squelette, avec amincissement des corticales (67,149),
- un aspect flou de l'os avec effacement de la trabéculation, des stries de LOOSER-MILKMANN (67,149). Parfois on peut noter des signes évocateurs de l'hyperfonctionnement parathyroïdien :
  * résorption des houppes phalangiennes,
  * résorption sous-périostée des phalanges, des maxillaires, et des extrémités des clavicules (67,148,149).

Le traitement de l'urémie par des hémodialyses s'accompagne de variations aiguës répétées, des taux sanguins de phosphore, de calcium, de la réserve alcaline, ainsi que du pH (144).

Tous ces facteurs influent sur la gravité et le type de l'atteinte osseuse.

Les moyens d'appréciation de la pathologie osseuse, des malades en hémodialyse chronique sont limités.

MASSRY et KLEEMAN (144), grace à des techniques microradiographiques, ont examiné un grand nombre de biopsies osseuses, provenant de patients soumis à l'hémodialyse à long terme. Ils notent une résorption osseuse accrue, à une degré supérieur à celui observé dans l'hyperparathyroïdie primitive, de même, ils notent l'absence de synthèse osseuse. Ils émettent la

possibilité d'élimination au cours de la dialyse, d'une ou plusieurs substances, stimulant la formation de collagène.

III - Le prurit

Le prurit est un symptome habituel de l'urémie. L'effet toxique de l'urée a été souvent incriminé. Pourtant, les dialyses péritonéales et les hémodialyses aggravent parfois " les démangeaisons".

Cependant, certains auteurs, rapportent l'observation de malades ayant subi une parathyroïdectomie sub-totale, dont le prurit a disparu dans les heures ou jours qui ont suivi l'intervention (144, 221).

La calcémie de ces malades était normale ou légèrement augmentée, les " démangeaisons " ont cessé dès l'abaissement du taux de calcium accompagnant l'intervention (221). Ce prurit a été rattaché à des microdépôts de calcium dans la peau (149).

IV- Le syndrome d'hyperparathyroïdie franche

L'hyperplasie des glandes parathyroïdes et l'augmentation des taux sanguins de parathormone sont courantes chez les insuffisants rénaux chroniques.

Cependant, les manifestations cliniques d'hyperparathyroïdie franche sont rares. En effet, dans l'insuffisance rénale chronique, il existe toujours une diminution de la résorption tubulaire des phosphates, et les critères d'hyperparathyroïdie, telles qu'une hypercalcémie et une hypophosphorémie s'observent rarement.

et sont résumées ainsi :

1°) calcémie habituellement normale, rarement augmentée,

2°) hypercalcémie après restriction de phosphates,

3°) hyperphosphorémie répondant parfois mal à la restriction des phosphates, ou à l'hémodialyse,

4°) ostéite fibreuse ou resorption osseuse sous périostée,

5°) calcifications des tissus mous,

6°) teneur augmentée en calcium de la peau,

7°) prurit réfractaire aux dialyses,

8°) taux sérique de calcium libre ou ionisé, après les séances de dialyse, supérieur à la concentration de calcium dans la solution de dialyse,

9°) augmentation de la phosphatase alcaline,

10°) douleurs osseuses (rares).

C - EFFETS DE LA CONCENTRATION DU CALCIUM DANS LA SOLUTION DE DIALYSE

La composition du bain de dialyse intervient sur l'équilibre phosphocalcique.

Les lésions osseuses sont plus fréquentes chez les patients dont le bain de dialyse est pauvre en calcium.

Actuellement, la plupart des centres d'hémodialyse emploient habituellement des solutés à 6mg pour 100 ml, mais les biopsies osseuses révélent toujours des images anormales et en particulier des images de résorption osseuse (144).

MASSRY et coll. (144) traitent sans incidents, avec des solutés contenant 8 mg de calcium pour 100 ml. L'hypercalcémie développée à la fin de chaque séance de dialyse,

reprenait régulièrement sa valeur initiale avant la séance suivante. Les microradiographies et les biopsies osseuses ne montrent aucune différence entre les patients traités avec 6 mg pour 100 ml de calcium et ceux dont le taux est de 8 mg pour 100 ml. Cependant, chez ces derniers, la teneur du calcium de la peau a augmenté (144).

D - LE TRAITEMENT DES OSTEODYSTROPHIES RENALES

Les désordres du métabolisme phosphocalcique des insuffisants rénaux chroniques, sont accessibles à un traitement efficace, malgré leur apparente complexité. Ce traitement est sensiblement le même, que le malade bénéficie d'un traitement conservateur ou soit soumis à des hémodialyses répétées.

1°) L'hypocalcémie et l'ostéomalacie

Elles peuvent être corrigées par la prise de quantités considérables de vitamine D, ou moindres de 25 hydroxycholécalciférol. Ces quantités varient d'un malade à l'autre, car des doses excessives peuvent conduire à des calcifications métastatiques.

La méthode la plus maniable semble consister en la prise orale de 10 à 20 g de carbonate de calcium, qui forcent l'absorption intestinale de calcium et réduisent l'hypocalcémie. MEYRIEB et coll. ont ainsi guéri anatomiquement des ostéomalacies sévères (148).

2°) L'hyperphosphorémie et calcifications métastatiques.

Les gels d'alumine, en prise quotidienne limitent l'absorption intestinale du phosphore,et permettent de contenir la phosphorémie en deça de 70 mg par litre (148). Ce traitement prévient les calcifications métastatiques.

Il peut dépasser son but, et MEYRIER et coll.(148) ont observé des ostéomalacies, par carence phosphorée, dues à une thérapeutique prolongée.

3°) La parathyroïdectomie

La parathyroïdectomie sub-totale doit toujours être envisagée dans le traitement des malades urémiques, présentant une hyperparathyroïdie franche. C'est une intervention chirurgicale emportant les 3/4 ou les 7/8 du tissu parathyroïdien.

Pour MASSRY et coll.(144) cette indication doit être posée lorsque :

- l'hypophosphorémie, les calcifications des tissus mous et l'ostéite fibreuse ne peuvent être contrôlées par un traitement conservateur,
- en cas d'hypercalcémie persistante,
- lorsqu'un prurit opiniatre ne répond pas aux dialyses, et s'accompagne de signes d'hyperparathyroïdie secondaire.

Pour MEYRIER A. et coll (148) cette indication est posée :

- en cas d'hypercalcémie durable, souvent associée à l'hyperphosphorémie,
- la seconde indication étant l'apparition de calcifications métastatiques extensives.

Pour WILSON R et coll. (221) les indications de cette intervention sont :

1°) l'hypercalcémie symptomatique et persistante chez les malades en voie de transplantation.

2°) L'existence de fractures pathologiques, secondaires à l'ostéodystrophie rénale.

3°) L'hyperparathyroïdie symptomatique, se traduisant notamment par des douleurs osseuses, des calcifications ectopiques et un prurit résistant, chez les malades en hémodialyse chronique.

4°) Une hypercalcémie progressive et symptomatique, ayant un transplant rénal en bon fonctionnement.

Nous voyons donc que tous les auteurs sont d'accord sur l'efficacité de cette intervention lorsque les ostéodystrophies rénales sont évoluées.

La parathyroïdectomie aboutit à la régression remarquable des ostéodystrophies rénales (148, 149).

COMMENTAIRES CONCERNANT NOS MALADES UREMIQUES EN HEMODIALYSE CHRONIQUE

Ces observations confirment l'existence de troubles du métabolisme phosphocalcique et soulèvent le problème de la thérapeutique adjuvante au cours de l'insuffisance rénale chronique.

OBSERVATION N°1 :

La calcémie est variable. Le taux très élevé (125mg/l) retrouvé le 19 Juillet 1973 est probablement en rapport avec l'acidose, (le pH calculé ce jour est à 7,18) et explique la symptomatologie d'hypercalcémie présentée par le malade ce jour là.

Néanmoins, la calcémie est fréquemment normale ou supérieure à la normale, alors qu'elle est généralement basse chez les insuffisants rénaux chroniques.

La phosphorémie, pratiquée à deux reprises s'est avérée elle aussi élevée (1er dosage à 93 mg par litre, 2ème dosage : 64 mg par litre).

Le syndrome biologique et la radiographie osseuse (début de résorption des houppes phalangiennes) sont en faveur d'un hyperparathyroïdisme secondaire(143,148).

Le malade reçoit actuellement du gel d'hydroxyde d'alumine. Il pourrait ultérieurement bénéficier d'une parathyroïdectomie sub-totale (143,148).

OBSERVATION N°2

Le patient n'est hémodialysé que depuis quelques semaines. La calcémie est basse, ce qui est normal pour un insuffisant rénal chronique. Les lésions osseuses ne sont pas importantes. Seul, un traitement médical à base de calcium est administré.

C O N C L U S I O N

Nous sommes conscients du nombre faible de nos observations pour documenter ce travail. Mais il nous a semblé intéressant d'étudier les rapports calcium et médecine, avec le souci principal suivant : attirer l'attention des médecins, des médecins réanimateurs et des hémodialyseurs, sur le problème si grave, que pose parfois le calcium.

B I B L I O G R A P H I E

1 - AILLET J.
Le calcium : son métabolisme, son excès dans l'organisme.
Anesthésie. Analgésie. Réanimation 1969,n°3, Mai-Juin.

2 - ALAJOUANINET, CONTAMIN F. et CATHALA HP.
Le syndrome tétanie.
Baillère, Paris, 1958.

3 - ALBRIGHT F., BAUER N., CLAFLIN D. et COCKRILL JR.
Studies in parathyroid physiology II The effect of phosphate ingestion in clinical hyperparathyroïdism.
J. Clin. Invest. 1932, 11, 411.

4 - ALBRIGHT F. et REIFENSTEIN A.B.
The parathyroïde glands and metabolic bone disease. The Williams and Wilkins Compagny Ed. Baltimore, 1948,revu1956.

5 - ANTEBI L. et coll.
Cardiomegaly due to chronic hypocalcemia.
Pediatrics, 38,9, 1966.

6 - AUB JC, TIBBETS DM et Mc LEAN R.
J. Nutrition 1937, 13, 635.

7 - AUBERT JP, MILHAUD G.
Méthode de mesure des principales voies du métabolisme calcique chez l'homme.
Biochim. Biophys. Acta (Amst.) 1960,39, 122

8 - AURBACH GD and POTTS JT :
Parathormone. Am. J. of Med, 1967, 42, 1.

9 - AVIOLI LV, BIRGE SJ and STATOPOLSKY E:
The nature of the vitamine D resistance of patients with chronic rénal disease. Arch. Int. Med.1969, 124, 451.

10 - AVIOLI LV, SCOTT S, LEE SW ans DELUCA HF
Intestinal calcium absorption : nature of defect in chronic rénal disease. Science, 1969, 166, 1154,1156.

11 - AZERAD E., GHATA J. et RAVERDI P.
Un cas de pseudo-hypoparathyrOïdisme. Bulletins et Mémoires Soc. Med.Hôpitaux Paris 1953,69,n°7-8,20-27 février.

12 - BASSET SH.
Clinical disorders of fluid and électrolytes métabolism.
Edit. Mtl Maxwell et CR Kleeman Mac Graw Hill, New York 1962.

13 - BAUER W., ALBRIGHT F. et AUB J.C.
A case of osteitis fibrosa cystica with evidence of hyperactivity of the parathyroid bodies. Metabolic studies II
J. Clin. Invest 1939,9, 229-248.

14 - BECK JC, GOUDA, HAMID M.A., MORGEN R.O., RUBINSTEIN D. et Mc CARRY E.E.
Some metabolic changes induced by primate growth hormone ans purified urine prolactin.
Metabolisme 1963, 13, 10-2, 1108-1134.

15 - BENHAMOU R.
Causes des hypoparathyroïdies. Trboules trophiques des hypoparathyroïdes chroniques.
Vies médicale 1970, n°29, 3943,3949.

16 - BENICHOU C., CAMUS JP et LIEURE J.A.
Les épreuves de perfusion calcique dans le diagnostic de l'hyperparathyroïdisme.
La revue du rhumatisme 1968, 35, 231.

17 - BENTZEL C.J., CARBONE P.P. et ROSENBERG L.
The effect of prednisone ou calcium metabolism and Ca47 Rinetics in patients with multiple myeloma and hypercalcemia. J. Clin. Invest. 1964, 43, n°11, 2132-2145.

18 - BERTHEAUX P., BECK A. et VIGNALOU J.
Les tests biologiques de l'hyperparathyroïdie.
Ann. Endo. 1968, 29, 592.

19 - BHANDAKAR S.D. et NORDIN B.E.C.
Effect of low calcium diet on urinary calcium in osteoporosis. Brit. Med. J. 1962,1, 145-147.

20 - BRINE C.L. et JOHNSTON F.A.
Endogenous calcium in the feces of adult man and the amount of calcium absorbed from food.
Amer.J. Clin. Nutrit. 1955, 3, 418.

21 - BRISCOE A.M. et RAGAN C.
Bile and endegenous fecal calcium in man.
Amer J. Clin. Nutrit. 1965, 16, n°3, 281-286.

22 - BRONSKY D. et Coll.
Calcium and electrocardiogram. The electrocardiographic manifestations of hypoparathyroidism.
Amer.J. Cardiol. 7, 823, 1961.

23 - BUCHANAN G.D., KRAINTZ F.Q. et TALMAGE R.V.
Renal excretion of calcium and phosphate in the mouse as influenced by parathyroids.
Proc.Soc. Exp. Brist. Med. 1959, 101, 306.

24 - BUCK B.A., ROBERTSON R.D.
Indication for parathyroidectomy in advanced rénal disease.

25 - BURI J.
Metabolisme phosphocalcique.
Revue du Praticien, 1965, 403.

26 - CANIGGIA A. et GENNARI C.
Introduzione allo studio della patologia dell' assorbimento intestinale di calcio.
Minerva Med. 1964, 55, n°95, 3765-3782.

27 - CATHALA HP et CONTAMIN F.
L'activité myoélectrique au cours de la tétanie.
Rev. Franç. Et Clin. Biol. 1957, 2 358-375.

28 - COOK P.B., NASSIM J.R. et COLLINS J.
The effects of thyrotoxicocis on the metabolism of calcium phosphorus and nitrogen. Quart.J. Med. 1959,28,n°112,505-529.

29 - COSTE F., DELCARRE F. et CHAOUAT Y.
Ostéose parathyroïdienne à marche rapide, pseudo-syndrome de Milkman, pseudo-paraplégie, phosphaturie normale.
Rev. du Rhumatisme 1953, 20, 502.

30 - CRAWFORD J.P., GRIBETZ D., DINET W.G., HURST P. et CASTHEMAN B
The influence of vitamine D on parathyroid activity and the metabolism of calcium and citrate during calcium deprivation. Endocrinology 1957, 61, 59.

31 - CRISPELL R.R., PARSON W. et SPRINKLE P.
A cortisone, résistant abnormality in the diuretic responce to ingested in primary myxedema.
J. Clin. Endocr. Metab. 1954,14, n°6, 640-644.

32 - CUISINIER - GLEIZES P., MATHIEU H. et ROYER P.
Physiologie de l'excrétion rénale du calcium.
Path. Biol. 1963, 11, n°3-4, 222-241.

33 - DAVIER D.R., DENT G.E. et WILLCOSE A.
Hyperparathyroïdism and steatorrhoea.
British Med J. nOV. 1956, 1133.

34 - DECOURT J. et BERTHEAUX P.
Aspects cliniques et humoraux de la tétanie.
Soc. d'Endocr. T.II n°4, 150.

35 - DEGRAZIA J.A. et RICH C.
Studies of intestinal absorption of calcium 45 in man.
Métab. 1964, 13, n°7, 650-660.

36 - DELALOYE B. et TABAU R.
Contribution à l'étude du métabolisme calcique au cours des ostéopathies rarefiantes diffuses à l'aide du Ca 47.
Schweiz Med. Wschr 1964, 94, n°40, 1410-1417.

37 - DENT C.E.
Cortisone test for hyperparathyroidism.
Brit Med. J. 1956, i 230.

38 - DENT C.E.
Hyperparathyroidism and steatorrhoea.
Brit. Med. J. 1956, i, 1546-1547.

39 - DORRA M. ET COLL.
La cardiopathie hypocalcémique. Etude clinique. Premières données expérimentales sur les arrêts cardiaques par dissociation électromécanique. Presse Med.79,(30)1381-1384, 19 Juin 1971.

40 - EDGE W.E.
Hypocalcaemia in infancy, with special reference to cardiac failure. S. Afr. Med. J. 37, 262-264, 9 mars 1963.

41 - EDWARDS N.A. et HODGKINSON A.
Metabolic studies in patients with idiopathic hypercalcémia
Clin. Sc. 1965, 29, n°1, 143-157.

42 - EDWARDS N.A. et HODGKINSON A.
Studies of renal function in patients with idiopathic hypercalcium. Clin. S. 1965, 29, n°2, 327-332.

43 - EISENBERG E.
Effect of serum calcium level and parathyroid extracts on phosphate and calcium excretion in hypoparathyroid patients
J. Clin. Inrest 1965, 44, n°6, 942-946.

44 - EISENBERG E.
Effects of varying phosphate intake in primary hyperparathyroidism.J. Clin. Endocrin. 1968, 28, 651.

45 - EGER W.
Weber den einfluss der epithelkoïperchen auf die rachitischen knochenverinderungen.
Frankfurt Z. Path. 1948, 58, 443-451.

46 - ENGEL M.B.
Mobilisation of mucoproteins by parathyroid extract.
Arch. of Path. 1952, 53, 339.

47 - ENGEL M.B., CATCHPOLE H.R. et JOSEPH N.R.
The effect of parathyroid extract on ground substance and calcium of bone. Sce conference on metabolic Interrelations 1953, 119.

48 - ERDHEIM J.
Weber epithelkörperchen, berfunde bei osteomalazie Sitzungsber d. Wissenshs. Wein Naturn. Klasse 1907,116,111,6,311.

49 - ERDHEIM J.
Rachitis und epithelkörperchen. Deukschr d;k; Akad d. Wissenschr. Wien Math Naturn. KL, 1914,90, 363, Wein Klin Wehuschr 1928, 41, 1544.

50 - FINARDI D. ET COLL.
Ipoparatiroidismo tardivo postoperatoire con insufficienza cardiaca. Settim Med. 19, 653-662, 1961.

51 - FISH L., MILLET L.H. et KLEUMAN C.R.
The effect of vasopression on calcium and sodium excrétion in hydrated normal subject. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 1965, 119,n°3, 719-722.

52 - FLETCHER R.F., HERRLY A.A., SAMMOUNS H.G. et SQUIRE J.R.
A case of magnesium deficiency following massive intestinale resection. L. 1960,1, 522-523.

53 - FONTANIN - NICOLLE
Ence phalopathie hypocalcémique in
Presse médicale 1964, 72, n°50,n°51, page 2917.

54 - FOURNIER A., BORDIER P., WEIL B., SAFAR M., IDATTE J.M.
L'ostéodystrophie rénale à l'heure de la dialyse chronique et de la transplantation. P.M. 1971,79, 2017.

55 - FOURNIER A., BORDIER P., WEIL B., SAFAR M., IDATTE J.M.
Physiopathologie de l'ostéodystrophie rénale chez les insuffisants rénaux non dialysés.

56 - FOURNIER P.L. et DUPLHIS Y.
Relations entre l'absorption et l'utilisation du calcium.
C.R. Acad. Sc. 1962, 255, n°14, 1649-1651.

57 - FRIEDLAND J A., WILLIAMS G.A., BOWSER E.N., HENDERSON W.J. et HOFFEINS E.
Effect of hyperthyroidism on intestinal absorption of calcium in the rat.
Proc. Soc. Expr. Biol. Med. 1965,120, n°1, 20-23.

58 - FROMENT R., GONIN A., ET DORCHE J.
L'allongement du segment ST, signature électrocardiographique de la tétanie. Lyon Medical, 1942, 167, 11-15.

59 - FUA C. ET COLL.
Turbe cardiache in soggetto ipoparatiroideo : considerazioni patogenetiche.Bull. Soc. Ital. Cardiol. 12, 529,533,1967.

60 - GAILLARD P.J
The influence of parathormone on cartilage and bone in vitro . Acta Physiol et Pharmacol Neerl. 1959, 8, 287.

61 - GATEAU-PELANCHON J. ET COLL.
Insuffisance cardiaque et hypocalcémie du nourrisson/ J. Paris Ped. 313-326, 1968.

62 - GENNES (L. de).
Les glandes endocrines. Encyclopédie.

63 - GLEY M.S.
Compte rendu soc. de Biol. 1891, 43, 841.

64 - GOLDSMITH R.S. et FORLAND.
Rapid calcium infusion test for hyperparathyroidism in Arch. Int. Med. 113, pp 550-558, 1964.
Résumé dans le Rev. du Prat. 1965, T.XV, n°22, 1 sept.

65 - GOLDSMITH R.S.
Différential diagnosis of hypercalcémia. New England Journal Med. 1966, 274, 674-676.

66 - QUEGUEN Y.
Un nouveau cas d'ostéose parathyroidienne.
Rev. Rhum. 1958, 25, 514-521.

67 - GUILLIEN P.
L'hyperparathyroidisme secondaire. La vie médicale, Janvier 1972, n°3.

68 - HARRIS F., HOFFENBERG ET BLACK E.
Calcium kinetics in vitamine D dificiency rickets II. Intestinal handling of calcium. Metab. 1965, 14,n°10,1112-1121.

69 - HARRISON T.S. et TREVINO G.
Calcium secretion of the perfused and intact dog kiderey.
Clin. Res. 1964,12,n°2, 253.

70 - HABENER J.F. BOWELL B;, MURRAY TM, MAYER GP, POTTS JT.
Parathyroid hormone : secretion and metabolism in vivo.
Proc. Nat. Acad. Sc. 68, 1971.

71 - HEANEY R.P. et SKILLURAN T.G.
Secretion and excretion of calcium by the human gastro-intestinal tract. J. Lab. Clin. Med. 1964, 64,n°1,29-42

72 - HEATONF.W. et FOURMAN P.
Magnesium deficiency and hypocalcémia in intestinal malabsorption. Lancet, 10 Juillet 1965, 50-52.

73 - HEATON F.W., HODGKINSON A. et ROSE G.A.
Observation on the relation between calcium and magnesium metabolism in man.
Clin. Sc. 1964. 27, 31-40.

74 - HERSKOVIC T., WAKIN K.G., VARTHOLOMEN L.G., CAIN JC ET JONES JD
Relationship between calcium in pancreatic secretion and blood calcium in normal and hypercalcium states.
Gastro Ent. 1963, 44, n°6, 832.

75 - HIOCO D., BORDIER PH., MAZABRAND A. DESEZE S. ET LICHTWITZ A.
Cinq observations d'ostéose parathyroidienne. La Presse Med.

76 - HOCHFELD M. et HONFELD J. OLLIVIERS.
Intérêt clinique de la détermination à l'aide d'une nouvelle technique du taux de Ca protéique et de celui du Ca diffusible. Annales d'Endoc. T.II,n°2, 1950.

77 - HODGKINSON A.
Biochemical aspects of primary hyperparathyroidism : an analysis of 50 cases. Clin. Sc. 1963, 25, 231-242.

78 - HOFMANN A.D.
Clinical implications of physico-chemical studies on bile salts. Gastro. Ent. 1965. 48, n°4, 484-494.

79 - HOLZMANN M.
Electrolyte metabolism and ECG.
Wien Klin. Wochenschr. 83-572, 6,6, aug. 71.

80 - JAFFE A. ET BODANSKY A.
Serum Ca : clinical and biochemistry cal considération.
J. of The Mount Sinai Hospital, 1942,9, 901,920.

81 - JAHAN I ET PITTS R.F.
Effects of parathyroid on renal tubular reabsorption of phosphate and calcium.
Am. J. of Physiol. 1948, 155, 42.

82 - JOHNSON J.D. ans JENNINGS R.
Hypocalcémia and cardiac arythmias. Amer.J. Dis. 1968,115, 373.

83 - JUSTIN-BESANCON L.
Etude de la phsophaturie provoquée après perfusion calcique nouvelle épreuve fonctionnelle parathyroidienne.
Annales d'Endo. Paris 1954, n°4, pp.405-424.

84 - KELLY F.C. et HENDERSON J.M.
J. Hyg. Comb. 1929, n°29-30,418.

85 - KERL F.
Deutsche med. Wchuschr, 1925, 51, 1271.

86 - KESSNER D.M.
Augmented intestinal transport of calcium in magnesium deficiency. Clin.Res. 1964, 12, n°2, 200.

87 - KESSNER D.M. et EPSTEIN F.H.
The effect of dietary sodium restriction on the gastro intestinal transport and urinary excretion of calcium.
Clin. Res. 1964, 12, n°2, 201.

88 - KINBERG D., SCHACHTER D. et SCHENKER H.
Active transport of calcium bb intestine. Effects of dietary calcium . Am. J. Physiol. 1961, 200,n°6, 1256-1262.

89 - KLAPAN E.
The parathyroid gland in infancy. A.M.A. Arch. Path. 1942, 34, 1042-1049.

90 - KLEMAN GR, BERNSTEIN D., ROCKNEY R. DOWLING JT et MAXWELL MH.
Studies on the renal clearance of diffusible calcium and the role of the parathyroid gland in its regulation.
Yale J. Biol. Med. 1961, 34,n°1,1-30.

91 - KLEMAN GR., BOHANNAN J., BERNSTEIN D., LING S. et MAXWELL M.N.
Effect of variations in sodium in take on calcium excretion in normal human. Proc. Soc.Exp.Biol.Med.1964,115,29-32.

92 - KLEMAN GR. ROCKNEY RE. et MAXWELL MH.
The effect of parathyroid extract (PTE) on the renal clearance of diffusible calcium.J. Clin.Inv.1958,37, 907.

93 - KLEMAN GR., TUTTLES S. ET BASSET SH.
Metabolic observations in thyrotoxicocis with hypercalcemia J. Clin. Endoc. Metab. 1958,18,n°5, 477-491.

94 - KLOT Z. HP
Comment se servir du signe de CHVOSTEK.
Journal de médecine de Montpellier n°10.

95 - KLOTZ H.P.
L'hypoparathyroidisme des thyroidectomisés.
La vie méd. n°29, 1970, 3957.

96 - KLOTZ H.P.
L'insuffisance parathyroidienne et la tétanie chronique constitutionnelle 1 vol. 1962 (Expansion Ed. Paris).

97 - KLOTZ H.P., BLAHOS J., DELORME ML et KANOVITCH D.
Les troubles du métabolisme calcique dans les affections thyroïdiennes. Ann. D'endoc. 1968,29,5,624-645.

98 - KLOTZ H.P. et BOURRY M.
Renseignements fournis par l'électromyogramme dans la tétanie chronique ou spasmophilie. Ann.d'Endoc.Janv-Fév.1957, Tome 18, n°1.

99 - KLOTZ H.P. et COLL.
La tétanie chronique ou spasmophilie.
I vol. L'expansion Edit. Paris 1958.

100- KLOTZ H.P. et ELMALCH H.H.
L'épreuve d'hyperpnée volontaire, sa signification, son intérêt pratique. Sem. Hop. Paris 6 nov. 9955.

101- KLOTZ H.P. et JUNGERS
Le dosage du calcium ionisé dans la tétanie constitutionnelle Ann. D'endoc. Mai Juin 1959.

102 -KLOTZ H.P. et STROUN J.
Les anomalies de l'électroencéphalogramme dans 85 cas de tétanie chronique (hypoparathyroidisme et spasmophilie).
Sem. Hop.Paris 1955, n°8, 2 fev.

103-KRANT H. et NECKER H.
Biochem Z. 1928, 318-495 et 1943, 315-329.

104 - KUNG L.C. et YEH H.L.
Chin J. Physiol. 1937, 12, 139.

105- KUPFER S. ET KOSOVSKY J.D.
Effects of cardia glycosides on renal tubular transport of calcium, magnésium, inorganic phosphate and glucose in dog.
J. Clin. Invest. 1965,44,n°7, 1132-1143.

106-LABADIE
Metabolisme du P et du Ca^{++} in R. du P. 1959,n°3, 11 fev. p.527.

107 - LABADIE P.
La thyrocalcitonine. Facteur hypocalcémiant du corps thyroide. RP, 1968, 22, 3184.

108 - LEE JB., TASHJIANAH, STEETOJM and FRANTZ A.G.
Familial pseudohypoparathyroidism. Role of parathyroid hormone and thyrocalcitonine.
New Engl.J. Med. 1968,279, 1179-1190.

109 - LAFFERTY F.W. et PEARSON H.O.
Skeletal, intestinal and renal calcium dynamics inhyperparadisme.J. Clin. Endo. Metab. 1963, 23,n°9,891-902.

110 - LASKIN D.M. et ENGEL M.B.
Bone metabolism and bone resorption after parathyroid extract. A.M.A. Arch. Path. 1956,62,296.

111 - LELONG M., CANLORBE ET PAUPE S.
L'hypercalcémie chronique du nourrisson.
Sem. Hôp. Paris 31,22 mai 1956.

112 - LELONG M., CANLORBE P., LAGRUE G. et BADER J. CL.
Syndrome d'hypoparathyroidie familiale. Sem. Hop. Paris, 1968, 44, 1045-1060.

113 - LICHTWITZ A.
Osteomalacie avec syndrome biochimique d'hyperparathyroidie ou hyperparathyroidie primitive avec syndrome clinique d'ostéomalacie. La Presse med. 1956,n°88,2031-2033.

114 - LITCHWITZ DE SEZE
Le diabète calcique : physiopatho et traitement.
in Presse Médicale 1963, n°4, 26 janv. pp 165.

115 - LITCHWITZ A. ET PARLIER R.
Calcium et maladies métaboliques de l'os. 3 volumes Expan. scientifique française 1964.

116 - LITCHWITZ A. ET PARLIER R.
Calcium et maladies métaboliques de l'os.
Expansion. Edit. Paris 1965, 3, 208-223.

117 - LITCHWITZ A. ET PARLIER R.
Les parathyroides et le métabolisme phosphocalcique. Rôle de l'os II. Rôle du rein et de l'intestin. La Presse Med. 1959, n°2, 51-53.

118 - LITCHWITZ A., PARLIER R. ET HIOCO D.
Ostéomalacie d'apport, d'élimination et d'origine osseuse.
Sem. Hôp. Paris, 1955, n°15, 846.

119 - LITCHWITZ A., DE SEZE S., PARLIER R. HIOCO D. et BORDIER PH.
La parathyroidie, glande de protection du capital calcique
Presse Med. 1961, n°23, 1015.

120 - LITCHWITZ A. DE SEZE S., HIOCO D. ET BORDIER PH.
Le syndrome biologique des ostéomalacies d'apport et des ostéoporoses. Sem. Hop. Paris 1955, n°71,3793.

121 - LITCHWITZ A. DE SEZE S., HIOCO D., BORDIER PH ET MAZABRAND A.
Le syndrome parathyroïdien des ostéomalacies dites d'apport.
Sem. Hop. Paris, 1956,n°75, 4040-4051.

122 - LITCHWITZ A., DE SEZE S., HIOCO D., BORDIER PH. ET MAZABRAUD A.
Ostéomalacie par hyperostéoblastose et formes ostéomalaciques de l'hyperparathyroidie. La presse Med. 1957, n°3,45-47

123 - LITCHWITZ A., DE SEZE S., HIOCO D., BORDIER PH. PARLIER R.
Diagnostic biochimique des hyperparathyroidies primitives Sem. Hop. Paris, 1960, n°55, 3020.

124 - LITCHWITZ A., DE SEZE S., HIOCO D., MIRAVET L. LARRHAM C. ET PARLIER R.
Diabète calcique II physiopathologie et traitement Presse Med. 1963, n°4, 165.

125 - LITCHWITZ A., HIOCO D., PARLIER R. et DE SEZE A.
Acide citrique et métabolisme calcique. Rôle de l'intestin de l'os et du rein. La presse Med. 1961, n°1,5.

126 - LITCHWITZ A., HIOCO D. PARLIER R. ET DE SEZE S.
Role des facteurs humoraux vitaminiques et hormonaux. La presse Med. 1961, n°2, 51.

127 - LIEVRE J.A.
L'action des parathyroides sur le sang, l'os et les reins. in C.C.M.H.P. 1960, n°2, Fevier pp 107-110.

128 - LIEVRE J.A.
L'ostéose parathyroidienne. Thèse Paris, Masson et Cie Edit. 1932.

129 - LODS J.C.
Travaux récents sur le métabolisme du strontium. Presse Med. 1959, n°19, 773.

130 - LOWE C.V., ELLINGER, WRIGHT W.S. et STAUFFER H.M.
Pseudo-hypoparathyroidism.
J. Pédiatrics 36 p. 1, 1950.

131 - LUCC E.M.
The size of the parathyroid of rats and the effects of diet deficient in calcium.J. Path. and Bact. 1923,26, 200

132 - LUTWAK L.
Myositis ossificans progessiva Mineral métabolic and radioactive calcium studies of the effects of hormones. Amer.J. Med. 1964, 37, 269-293.

133 - MAC FADYEN IJ., NORDIN B.E.C., SMITH D.A. WAYNE DJ EY RAE SL.
Effect of variation in dietary calcium on plasma concentration and urinary excretion of calcium. Brit. Med. J. 1965 1,161-164.

134 - MANDE F.
Therapeutischer versuch bei einem falle von ostitis fibrosa generalisata mikels extirpation lines epithelkörperchentumors. Zbl. Chir. 1926,53, 260-264.

135 - Mc GEOWN MG ET BULL GM
The pathogenesis of urinary calculus formation. Brit.M. Bull. 1957, 13, 53.

136 - Mc LEAN FC
The parathyroid hormone and bone. Clin. Orhtop. 1957,9,46.

137 - MARTIN E.
Tétanie idiopathique chronique ou pseudo-hypoparathyroidisme Rev. Med. Louvain n°1 et 2, 1950.

138 - MARTIN ERIC
Tétanie idiopathique chronique ou pseudo-hypoparathyroidisme. Bull. de la Soc. Med. Hôp. Paris 65,1949,pp 354-359.

139 - MASSIN J.P.
Exploration du métabolisme phosphocalcique. Rev. Prat. 1970, n°17.

140 - MASSIN JP, SAVOIE JC.
Etude du compartiment immédiatement échangeable du pool calcique par perfusion de Ca45 ou Ca47 chez l'homme normal. Ann. Endocr. 1967, 28, 92.

141 - MASSIN JP, SAVOIE JC, CAMUS JP ET LIEVRE SA.
Etude isotopique du métabolisme calcique chez 5 sujets normaux et 5 sujets atteints d'hyperparathyroidisme. Essai d'une méthode tricompartimentale. Ann. d'endocrino.

142 - MASSIN JP ET VALLEE G.
Etude isotopique du métabolisme calcique chez 10 sujets selon des modèles à 3 compartiments. Comparaison des analyses graphiques et par ordinateur. Ann. Endo.1969, 30,417.

143 - MASSRY SH ET KLEEMAN CR
Le métabolisme du calcium chez les malades en hémodialyse. Triangle Journal sandoz des Sciences Med. 2 trimestre 1972.

144 - MATHIEU H.
Le syndrome hypocalcémie (tétanie spasmophilie) et tableau de ses causes.Arch. Int. Med. 1934,54,p.145.

145 - MATHIEU H., MENIBUS de CH, FREDERICH A., LESTRADET H et ROYER
L'hypoparathyroidie chronique primitive avec lésions d'ostéomalacie. Sem. Hôp. Paris, 1961, 37, 921-929.

146 - MERKLEN F.P., BERTHAUX P. et FORMAN J.
Action de l'hypocalcémie sur l'électrocardiogramme ventriculaire. Pr. Med. 1952, 60,1233-1236.

147 - MEUNIER P., VIGNON G., VAUZELLE JL ET ZECH P.
Etude histologique quantitative de la resorption ostéoclastique dans les hyperparathyroidies primitives et secondaires A propos de 90 biopsies osseuses. Path. Biol. 1969, 17,927.

148 - MEYRIER A., VERGER D. ET RICHET G.
Osteodystrophies de l'urémie chronique. Editorial, rev. Suisse de Médecine Praxis.

149 - MEYRIER A., VERGERS RICHET G.
Metabolisme phosphocalcique et ostéodystrophie du mal de Bright. Rev. du prat. 1970, n°17.

150 - MILHAUD G.
Métabolisme du calcium et régulations hormonales de la calmie. Rev. du P rat. 1970, n&17.

151 - MILHAUD G.
La thyocalcitonine : les connaissances actuelles et les applications cliniques. Rev. du Prat. 1968, Tome XVIII,n°6.

152 - MILHAUD G ET AUBERT JP.
L'absorption du calcium au cours de la digestion chez l'homme. Ann. Nutrition et Alimentation 1963,178, 168-180.

153 - MILAUD G ET AUBERT JP
Etude du métabolisme du calcium chez l'homme à l'aide du Ca45 : l'hypercalciurie et la lithiase rénale oxalique. Rev. Médecine, 1962, 22, 1-6.

154 - MILHAUD G ET AUBERT JP
Pathologie et biologie, 1958,6 PB 405,PB 413.

155 - MILHAUD G AUBERT JP ET BOURICHON J.
Etude du métabolisme du calcium chez l'homme à l'aide du calcium 45.I. L'absorption du calcium au cours de la digestion Path. Biol. 1961,9,N°17-18, 1761-1768.

156 - MILHAUD G ET BOURICHON J.
Etude du métabolisme du calcium chez l'homme à l'aide du Ca45 L'hyperparathyroidie et l'hypoparathyroidie. CR Acad. Sc 1964, 258, 3390-3401.

157 - MILHAUD G COUTRIS G ET TUBIANA M
Le cancer médullaire de la thyroide et le syndrome d'hypercalcitonine. Pres. Med. 1969,77, 2129-2132.

158 - MILHAUD G ET VESIN P.
Calcium métabolism in man with Ca45 mal absorption syndrome with exudative enteropathy. Nature 1961,191,872-874.

159 - MILHAUD G ET VESIN P.
Hypocalciuma and calcium. Lancet 1963, 2, 40.

160 - MILHAUD G. VESIN P. BOURICHON J. ROBERTI A. ET VIGNIE R.
Etude du métabolisme de la serunalbumine et du calcium chez le gastrectomisé. Sem.Hôp.Paris.1965,41,n°20,1207-1216.

161 - MILHAUD G., VESIN P. ET CATTAN R.
Etude du métabolisme du calcium chez l'homme à l'aide du Calcium 45, les syndromes de malabsorption intestinale. Arch. Mal. App. Dig. 1965,54, n°4, 309-315.

162 - MIROUZE J.
Comment identifier, interpréter, traiter une hypercalcémie J. Med. Montpellier 1966, 1,27, 35.

163 - MOSSE A.
Manifestations clinique de l'hypoparathyroidie. Vie Med. 1970, n°4.

164 - NAGANT DE DEUXCHAINESC.
L'hypercalcémie ses causes et son traitement. Louvain Medi. 1969, 88, 273,304.

165 - NAJJAR S.S. ET COLL.
Hypocalcemia and congestive heart failure. Leb.Med.J.20 68-77, Janv.Fev. 1967.

166 - NEER R. BERMAN M. FISCHER L AND ROSENBERG LE
Multicompartimental analysis of calcium kinetic in normal adultes moles.J. Clin. Invest. 1967, 46, 1364.

167 - NEUMAN WF ET NEUMAN MW
The chemical dynamics of bone mineral. University of Chicago Presse 1958.

168 - NICHOLLS L. ET NIMALASURIYA A.
J. Nutrition 1939, 18, 563.

169 - NICOLAYSEN R. ECG-LARSEN N. et MALEN OJ
Physiology of calcium metabolism. Phys. Rev. 1953,33,424-444

170-- NORDIN B.E.C.
Effects of malabsorption syndrome on calcium metabolism. Proc. R. Soc.Med.1961,54,n°6, 497-500.

171 - NORDIN B.E.C. et FRAZER R.
Brit.Med.J. 1956, 11, 1363.

172 - OPIE LH, MURIT BG et FINLAY JM.
Massive small borvel resection with malabsorption and negative magnesium balance. Gastro-ent.1964,47, n°4,415-420.

173-- PAPPENHEIMER A.M. ET MINOR J.
Hyperplasia of the parathyroids in humain rickets. J. Med. Res. 1921,42, 391-403.

174 - PARFITT AM
Soft-tissue calcification in memia. Arch. Intern Med.1969 129, 544.

175 - PASTEUR ,VALLERY ,RASLOT L., MAURICE G,LERMANT J. ET LAROCHE C.
Les modifications de l'électrocardiogramme au cours d'une tétanie idiopathique. Ann. d'Endocr. 1943,4, 239-240.

176 - PATHOLOGIE DES PARATHYROIDES. Rev. Prat.n°2,11 Janv. 1966.

177 - PAUPE J. ET BERKAMM M.
Le coeur au cours de l'hypocalcémie du nourrisson. Med. Infant. 67, 63, 1960.

178 - PAUPE J. ET COLL.
Les parathyroides en pathologie infantile. Med. Infant. 1967, 74, 369.

179 - PAUPE J., BERKMAN M., BISSERY M., RIBIERRE M. JOSEPH R. ET LELONG M.
L'électrocardiogramme dans l'hypocalcémie du nourrisson. Déductions diagnostiques et thérapeutiques. La semaine des Hôp. Ann. de Ped. 1958, 85, 2495.

180 - PETERSON V.P.
Metabolic studies in clinical magnesium deficiency. Acta, Med, Scand. 1963, 173,n°3,285-298.

181 - PETERSON P.A.
Isolation and partial characterization of a human vitamine D, Binding plasma protein.J. Biol. Chem. 246, 1971.

182 - RAISZ LG, TRUMMEL CL, HOLICKNE, DELUCA HF.
1.25 dihydroxycholecalciférol a potent stimulator of bone resorption in tissue culture. Science 175, 769-762,1972.

183 - REID M.M. ET COLL.
Cardiomegaly in association with neonatal hypocalcaemia Acta Paed. Scand. 60, 295-298, May 1971.

184 - RIBIERRE M. ET FERON J.C.
Insuffisance cardiaque et hypocalcémie du nourrisson. J. Paris Ped. 313-326, 1968.

185 - RICHET G., ARDAILLON R., AMIEL C. et PAILLARD M.
Equilibre hydroélectrique normal et pathologique. J.B. Baillère et Fils. 3ème Ed.116. Les précis du praticien 1972, 3ème Ed.

186 - ROCHE P. ET COLL.
Cardiomégalie et hypocalcémie. A Propos d'une observation clinique avec récidive. Ann. Med. Int.(Paris)123,23-27, Janv.1972,

187 - ROSE GA., REED GW, ET SMITH AH.
Isotopic method for measurement of calcium absorption pour the gastro-intestinal tract.Brit.Med.J.13/3/1965,690-692

188 - ROSSI G.
Cardiopatia ipocalcemia? Caso clinico. Minerva Med.58, 654-660,28/2/1967.

189 - ROYER P., MATHIEU H. et BALSAN S.
Le calcium chez l'enfant. I vol.1966(Sandoz Ed.Paris).

190 - SACHS C., MALICHECQ, BOURDEAU A.
Dosage de la calcémie totale. Vie Médicale,1968,48,1731-1742.

191 - SACHS C., BOURDEAU A.
Les divers états du calcium dans le sang. Vie Med.1968,49, 1675.

192 - SAMACHSON J., VAUKINOTT V ET SPENCER H.
Secretion of Sr 85 and Ca47 in human saliva.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med.1965,118,n°3,747-751.

193 - SANCHEZ A., JARDIN F. et MARDAIRAZ A.
Les limites du massage cardiaque externe en médecine d'urgence. La revue du praticien,n°17,mars 1973.

194 - SCHACHTER D., DOWHE E.D. et SCHENKER H.
Active transport of calcium by the small intestin of the rat Am.J. Physiol. 1960, 198,263.

195 - SCHACHTER D. , KIMBERG D.V. et SCHENKER H.
Active transport of calcium by intestine. Action and bioassay of vitamine D. Amer.J.Physiol.1961,200,n°6,1263-1271

196 - SCHAISON G.
Le praticien devant une hypercalcémie aiguë.PM.1969,30,1083

197 - SCHIRARDIN H. et MISSON CH.
Importance du magnesium erythrocytaire dans le diagnostic et le traitement de certaines tétanies.
Sem.desHôp.n°51, 8 décembre 1967.

198 - SERVELLE M.
Utilisation du calcium en cardiologie. La nouvelle Presse Médicale 10 Fev. 1973.n°6.

199 - SEDE S. DE LICHTWITZ A. HIOCO D. et BOURLIER PH.
Les modifications de la calciruie sous vitamine D dans les ostéomalacies et d'apport et dans les ostéoporoses.
Bull.et Mem.Soc.Med. Hôp.Paris 1955,n°25 26, 9662.

200 - SNAPPER I.
Medical clinics on bone diseases; Inter. Publ.New York1949.

201 - STANBURY S.W.
Bone disease in urémia Amer J.Med. 1968,44,714.

202 - STEGGERDA F.R. et MITCHELL H.H.
J. Nutrition 1946,31, 423-438.

203 - STOERK HC. et ARISON RM.
Parathyroid activity in hydrocortisone injected rats. Presented at a symposium on diseases of counctive tissue. Rahnemann Med.Collège and Hosp.Philadelphie 1960,7 Déc.

204 - TABLES SCIENTIFIQUES. Documenta Geigy 6ème Ed.Geigy Ed.dt phar.

205 - TALMAGE RV., KRAINTZ FW. et BUCHANAN GD.
Proc. Soc.Exp.Biol.Med.1955,[illegible],[illegible].

206 - TALMAGE RV.
Studies on the maintenance of serum calcium levels by parathyroid action on bone and kidney. Ann.New York Acad.Sc. 1956,64,326.

207 - TALMAGE RV. and BELANGER LF.
Parathyroid hormone and thyrocalcitonine.I vol. 1968. Excerpta Médica. Fondation Ed.Amasterdam.

208 - THOMSON DL et GALLIP JB.
The aprathyroid gland. Physiol.Rev.1932,12,309.

209 - TOMKIEWICZ S.
La spasmophilie du grand enfant. Gaz.Med. France,1968,75,559.

210 - TRONCHE J.
La détermination complexo-métrique du Ca sérique. Ann.Biol. Clinique, 1958, 16, 459,

212 - TROUGHTON C. ET COLL.
Heart failure and neonatal hypocalcaemia. Br.Med.J.4, 76-79 14 octobre 1972.

213 - UEHLINGER E.
D avitaminose und renal osteomalacie. Schweiz.Med.Wschr. 1955,85,521-527.

214 - VESING P., MILHAUD G.
Etude de certains aspects actuels du métabolisme du calcium. PM. 74, n°37, 1966.

215 - VESIN P., RODERTI A., MILHAUD G., DESBUQOIS G. et VIGNIE R.
Enteropathie avec perte de protéines et de calcium due à une fistule lymphatico-duodénale. Arch. Mal. App. Dig. 1965,54,n°1-2,97-104.

216 - VILLIAUMEY J.
L'étude du métabolisme du calcium et de la physuopathologue osseuse par les radioisotopes.

217 - WALSER M.
Calcium cleanrance as a function of sodium clearance in the dog. Am.J. Phys.1961,200, 1099-1104.

218 - WALTZING P.
Metabolisme phosphocalcique. Concours Méd.n°10,1972.

219 - WEILL J., BOUCHARD R., ANTEBI L., GUEDENEY J. ET PERLES C.
La cardiomégalie liée à une hypocalcémie chimique. Bull. Soc. Med (Paris) 1967,118- 659,667.

220 - WENSEL RH, RICH C. et VOLWILLER W.
Studies of calcium absorption and endogenous secretion in normal man. Gastro. Ent.1964,46,n°6,768-769.

221 - WILSON RE, HAMPERS CL, BERNSTEIN DS, JOHNSON JW. MERRIL PJ
Subtotal parathryroidectomy in chronic rénal failure. A seven year expérience in a dialysis and transplant program.

222 - WINAWER JS, BROITMAN SA, WOLOCHON DA, OSBORN MP, ZAMCHEK N.
Successful management of massive small bowel resection based on assesment of absorption defect and nutritional needs. N.E.J. MED. 1966, 274, n°2,72-78.